

К.С. РАЕВСКИЙ

ФАРМАКОЛОГИЯ  
НЕЙРОЛЕПТИКОВ



АКАДЕМИЯ МЕД

К.

ФАРМ  
НЕЙРО

МОСКВА.



АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

К. С. РАЕВСКИЙ

# ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



МОСКВА. «МЕДИЦИНА». 1976



*Издание одобрено и рекомендовано к печати  
Научно-издательским советом Президиума АМН СССР*

**ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ. К. С. Раевский. М.,**  
«Медицина», 1976, 272 с., ил.

Книга посвящена фармакологии нейролептиков — одного из важнейших классов современных психотропных средств, нашедших широкое применение во многих областях медицины. Дано представление о современном состоянии проблемы создания, фармакологического изучения и клинического использования нейролептиков, включая новые, недавно появившиеся препараты — карбидин, азабутирон, клозапин. Приведены данные о строении нейролептиков, основных закономерностях связи между химической структурой и особенностями фармакологического действия. Приводятся характеристика главных групп нейролептиков, их классификация; критически оценены современные представления о механизме действия нейролептиков. В работе широко использованы современные методические принципы изучения нейролептиков, включая разнообразные приемы исследования поведения животных, электрофизиологические и нейрохимические методы. Итогом многолетних исследований, проводимых автором в содружестве с сотрудниками отдела химии Института фармакологии АМН СССР, явилось создание оригинального нейролептика азабутирона, обладающего своеобразным спектром и короткой продолжительностью действия, что открывает перспективы его применения в анестезиологии для потенцированного обезболивания. Идейной предпосылкой этих исследований явилось представление о структурном сходстве производных бутирофенона с  $\gamma$ -аминомасляной кислотой — медиатором центрального торможения.

Книга рассчитана на психофармакологов, психиатров, анестезиологов, нейрофизиологов, нейрохимиков.

В книге 59 рис., 37 табл., библиография — 452 названия.

Р 50700—273 —276—76  
039(01)—76

© Издательство «Медицина», Москва, 1976

Прошло не  
впервые был  
зна (хлорпро  
но новый путь  
зять, что 1952  
эры психиатри  
обширным исс  
начались инт  
средств, раньш  
соединений, а  
сов и рядов. Бы  
рименте на жи  
скрининга мног  
которых более  
свыше 50 вошли  
врача.  
Было ли откр  
Прежде чем отве  
Wilhelm (1972) н  
ном диагностике  
доклада — «Хим  
ществ — эмпирич  
дование?» Вопрос  
вомерно отнести к  
время в изучении  
поиски новых поте  
рые позволили бы  
терапию психозов.  
Психотропные ср  
хиатрических клин  
В настоящее время о  
внутренних болезн  
диологии, педиатрии  
логии, отоларинго



## Оглавление

Введение . . . . .	3
Глава 1. Общая характеристика класса нейролептиков . . . . .	8
История появления нейролептиков . . . . .	8
Классификация нейролептиков . . . . .	16
Общие закономерности химического строения . . . . .	20
Глава 2. Основные группы нейролептиков. Структура, фармакологические свойства . . . . .	32
Фенотиазины . . . . .	32
Тиоксантены . . . . .	51
Трициклические нейролептики разного строения . . . . .	55
Производные сульфамойлбензамида . . . . .	61
Производные индола . . . . .	62
Резерпин и его синтетические заменители . . . . .	65
Бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины . . . . .	69
Глава 3. Методы нейрофармакологического скрининга . . . . .	81
Методика первого этапа скрининга (первичного отбора) . . . . .	83
Методика второго этапа скрининга . . . . .	99
Методика третьего этапа исследований . . . . .	106
Глава 4. Поиски нейротропных веществ среди соединений, структурно близких к $\gamma$ -аминомасляной кислоте . . . . .	109
Некоторые данные по биохимии и фармакологии $\gamma$ -аминомасляной кислоты . . . . .	109
Нейротропная активность в ряду некоторых диазабициклических производных бутирофенона . . . . .	133
Глава 5. Фармакология азабутирона . . . . .	143
Фармакологические аспекты нейролептанальгезии . . . . .	143
Нейрофармакология азабутирона . . . . .	147
Влияние азабутирона на эффект наркотиков и анальгетиков . . . . .	155
Распределение и фармакокинетика азабутирона . . . . .	163
Особенности клинического применения азабутирона . . . . .	163
Глава 6. Фармакология нейролептиков пиперазиновой группы производных фенотиазина . . . . .	170
Зависимость между химическим строением и нейротропной активностью . . . . .	170
Фармакологические свойства трифтазина . . . . .	178
Глава 7. Нейротропная активность диазабициклических производных фенотиазина . . . . .	188
Связь между химическим строением и нейротропной активностью . . . . .	188
10-Диазабициклоацилпроизводные фенотиазина . . . . .	194



10-Диазациклоалкилпроизводные фенотиазина	197
Фармакология триазина	202
Глава 8. О механизме действия нейролептиков	207
Биохимические исследования	209
Морфогистохимические данные	215
Нейролептики и центральные нейромедиаторные системы	226
Литература	246



## Введение

Прошло немногим более 20 лет с того времени, когда впервые был установлен антипсихотический эффект аминазина (хлорпромазина) и тем самым указан принципиально новый путь лечения душевных заболеваний. Можно сказать, что 1952 г. явился началом психофармакологической эры психиатрии. Первый успех послужил толчком к обширным исследованиям в этой области, прежде всего начались интенсивные поиски новых психотропных средств, раньше среди структурно близких к аминазину соединений, а позднее и среди других химических классов и рядов. Были синтезированы и исследованы в эксперименте на животных по программе фармакологического скрининга многие тысячи химических соединений, из которых более 500 подвергались изучению на людях и свыше 50 вошли в повседневную практику современного врача.

Было ли открытие психотропных средств случайным? Прежде чем ответить на этот вопрос, обратимся к докладу Wilhelm (1972) на международном симпозиуме, посвященном диагностике и лечению депрессивных состояний. Тема доклада — «Химия полициклических психоактивных веществ — эмпирический поиск или систематическое исследование?» Вопрос, поставленный автором в заглавии, правомерно отнести к положению, сложившемуся в настоящее время в изучении психотропных средств в целом, включая поиски новых потенциально активных препаратов, которые позволили бы качественно улучшить лекарственную терапию психозов.

Психотропные средства вышли далеко за пределы психиатрических клиник — первой области их применения. В настоящее время они используются в клинике нервных и внутренних болезней, анестезиологии и реанимации, кардиологии, педиатрии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, отоларингологии и других отраслях меди-



цине. Трудно провести четкую границу области применения психотропных средств. В качестве нетрадиционного использования лекарств достаточно указать на возможности, открываемые психотропными средствами, например в ветеринарии, животноводстве.

Среди психотропных соединений центральное место принадлежит нейролептикам — веществам, нашедшим наиболее широкое применение в психиатрии. В качестве примера сошлемся на анализ использования психотропных средств в условиях стационара, охватывающий около 3 тыс. больных шизофренией. Исследование показало, что лечение нейролептиками проводилось в 97% случаев, т. е. практически у всех больных, антидепрессанты получали 18%, а транквилизаторы только 12% пациентов (Laska e. a., 1973). Не вызывает поэтому удивления тот факт, что за первые 20 лет существования нейролептиков ими лечилось более 250 млн. человек. Считается общепризнанным, что применение нейролептиков позволило революционизировать лечение психозов, сделать его массовым, «вынести за стены» психиатрических стационаров, уменьшить сроки лечения, снизить частоту рецидивов.

Благодаря нейролептической терапии большая часть больных смогла вернуться к общественной и трудовой деятельности (Crane, 1973). Значительно улучшились условия социальной реадaptации больных, особенно после широкого введения в практику нейролептиков пролонгированного действия.

В числе других психотропных средств нейролептики стимулируют развитие научных исследований в области биологической психиатрии, нейробиологии, физиологии, психологии, нейрохимии и фармакологии. Все это дало основание назвать психофармакологические вещества подлинными «катализаторами научных исследований» (Van Praag, 1973). Особенно широкое и потому бесконтрольное применение получили транквилизаторы. Во многих странах они настолько прочно вошли в жизнь современного человека, что широко описаны средствами массовой информации, искусства, художественной литературы.

Между тем бесконтрольность применения транквилизаторов способствует возникновению лекарственной зависимости и тем самым превращается в важную социальную проблему. Благодаря некоторым особенностям своего действия и лечебного применения нейролептики в отличие от транквилизаторов остаются под достаточно строгим лечеб-



ным контролем. Их применение, как правило, ограничивается клиниками и больницами, располагающими квалифицированным персоналом, либо, в случаях поддерживающей терапии, контролируется диспансерным наблюдением.

Как это часто было и в прошлом, широкий размах клинического применения нейролептиков опередил экспериментальное изучение механизма их действия. Такие исследования были начаты практически одновременно с появлением аминазина в психиатрии, однако их результаты долгое время оставались достаточно скромными, что совершенно не соответствовало размаху этих работ<sup>1</sup>.

Нельзя не признать, что и сегодня мы еще далеки от полного понимания механизма лечебного эффекта нейролептиков, хотя многие аспекты их действия стали яснее.

В нашей стране на протяжении ряда лет успешно развивается направление в изучении психотропных средств, основанное академиком АМН СССР В. В. Закусовым. Это направление включает в себя как поиски новых потенциально активных препаратов, так и разностороннее изучение механизмов их действия. В основе этих исследований лежит представление об избирательном воздействии психотропных веществ на синаптическую передачу возбуждения в различных звеньях функциональной интеграции мозга (В. В. Закусов, 1967, 1968, 1972, 1973). Было показано, в частности, что нейролептики в отличие от наркотических веществ оказывают преимущественное влияние на структуры лимбической системы, включая гиппокамп (Р. У. Островская и др., 1970; В. В. Закусов, Р. У. Островская, 1971), не проявляя заметного эффекта в отношении коры головного мозга.

Другой важный методический аспект в изучении психотропных веществ связан с возможностью использования разнообразных форм поведения животных, главным образом эмоционального, которое удается моделировать в условиях эксперимента. Разработка этого направления успешно проводится не только в Институте фармакологии АМН СССР, но также и в ряде других лабораторий. Значительным вкладом в развитие представлений о принципах действия психотропных веществ явились исследования М. Д. Машковского (1970 а, б), А. В. Вальдмана (1972, 1974), С. В. Аничкова (1974) и их сотрудников.

<sup>1</sup> Психотропным средствам ежегодно посвящается более тысячи публикаций (Protiva, 1973).



Третьим важным направлением в изучении психотропных веществ является биохимический, в частности, нейрохимический анализ их взаимодействия с биологическим субстратом. В этой области наметилось два главных направления: начатое по инициативе Сент-Дьерди изучение влияния психотропных веществ на биологические мембраны и связанные с ними ферментные системы клетки и исследование воздействий психофармакологических агентов на метаболизм и функцию нейротрансмиттеров (медиаторов). Последнее направление является преимущественно нейрохимическим и развивается в настоящее время особенно интенсивно. Современные нейрохимические методы позволяют анализировать состояние медиатора и его функцию на синаптическом уровне, изучать процессы синтеза, резервирования, высвобождения, обратного захвата, взаимодействия с рецепторными образованиями, и, наконец, метаболического распада нейротрансмиттера. Применение таких методов исследования, как ультрацентрифугирование, электронная и флюоресцентная микроскопия, радиоизотопная техника и некоторые другие, сделало возможным изучение эффектов психотропных веществ на всех этапах функционирования нейротрансмиттера, включая взаимодействие с ферментами его синтеза и превращения. Наиболее трудным, но, по-видимому, и одним из наиболее важных представляется изучение эффектов медиаторных веществ на уровне постсинаптических структур, в том числе взаимодействия с рецепторными образованиями.

Не подлежит сомнению, что и в этой области в самое ближайшее время можно ожидать значительных успехов. Систематическое и планомерное наступления науки развивается особенно успешно в области раскрытия молекулярной природы биологических процессов, лежащих в основе патогенеза психических болезней, с лечением которых столь тесно связана психофармакология. Важную роль в понимании механизма действия психотропных соединений, несомненно, должны сыграть физико-химические подходы и методы. Применение теории молекулярных орбит, методов рентгеноструктурного анализа, ЯМР-спектроскопии, изучение стереохимии веществ, обладающих психотропным действием, их поверхностной активности, природы взаимодействия с биологическими мембранами, в том числе гидрофобных взаимодействий, изучение характера связывания молекулы лекарственного вещества с макромолекулой рецепторного белка — вот тот далеко не полный круг



вопросов, выяснение которых должно помочь понять природу психотропного эффекта фармакологических веществ.

Методы современной теоретической химии начинают играть все большую роль и в другой важнейшей сфере фармакологии — направленном поиске новых активных препаратов. Установление совокупности физико-химических свойств соединения, которые бы обеспечивали строго определенный профиль фармакологического эффекта, синтез веществ с «заданными» структурными, физико-химическими, а, следовательно, и фармакологическими параметрами, — именно такой путь всегда считался принципиальным направлением развития фармакологии (В. В. Закусов, 1964, 1966).

Уже сделаны первые шаги в области применения ЭВМ с целью прогнозирования химического строения новых соединений с желаемой фармакологической активностью.

Возвращаясь к вопросу о том, случайность или систематическое исследование ведет к цели на пути создания новых психотропных средств и раскрытия природы их действия, мы должны предпочесть второе утверждение. Если открытие аминазина и было в известной мере случайным, то нельзя не признать, что почва для этого открытия была достаточно подготовленной. Идея Laborit (1950) о нейроплегии, т. е. сочетании центральной и периферической автономной блокады, уже была высказана и получила признание. Синтез в ряду фенотиазина развивался весьма интенсивно, а препараты, явившиеся прообразом аминазина, уже существовали и применялись не только в анестезиологии, но в отдельных случаях и в психиатрии.

Заглядывая в будущее, мы с большой долей вероятности можем согласиться с прогнозом, сделанным несколько лет назад при помощи метода Дельфа и ЭВМ, согласно которому 80—90-е годы нашего столетия будут ознаменованы созданием средств для успешного излечения большинства психических болезней.

\* \* \*

Данная книга явилась своеобразным итогом многолетних исследований, проводившихся автором в тесном контакте с сотрудниками отдела химии Института фармакологии АМН СССР. Автор приносит благодарность за постоянную помощь А. П. Сколдинову, А. М. Лихошерстову, В. М. Соловьеву и Л. С. Назаровой.



## Глава 1

### Общая характеристика класса нейролептиков

В настоящее время известно большое число химических соединений, способных влиять на психическую сферу человека. Их принято объединять понятием «психотропные средства». Значительное число этих веществ применяются в медицинской практике в качестве лекарственных средств, относительно других известно, что они могут вызывать изменения нормальной психической деятельности человека, включая нарушение восприятия, галлюцинации, расстройство эмоциональной сферы, возбуждение и другие симптомы психоза. Появление психотропных веществ явилось крупным событием, оказавшим заметное влияние почти на все области современной медицины.

#### История появления нейролептиков

Использование различных веществ для воздействия на психическую и эмоциональную сферу человека известно с доисторических времен. Трудно определить, как давно людям стали известны свойства опия, белены, листьев Соса, индийской конопли, раувольфии, мексиканского кактуса и, наконец, алкоголя. Попытки использовать лекарственные вещества для лечения психических болезней также имеют свою историю, однако, если не считать инсулинотерапии, принципиальных достижений в этой области до 1952 г. по существу не было. С другой стороны, важно отметить, что экспериментальное изучение влияния фармакологических веществ на высшую нервную деятельность (поведение) животных широко проводилось со времени работ И. П. Павлова и его школы.

Следующим шагом в развитии психофармакологии явилось открытие в 1943 г. швейцарским химиком Hoffman галлюциногенного действия диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД), после чего была сделана попытка использовать его в психиатрии по аналогии с тем, что другие



галлюциногены, например гашиш, пробовали применять для лечения душевнобольных еще в прошлом веке.

Психиатры продолжали пробовать то одну то другую новинку фармакотерапии для лечения своих пациентов. Так, в конце 40-х годов с некоторым успехом для лечения психически больных стали применять антигистаминные препараты, в частности фенотиазиновые производные. При этом был отмечен седативный эффект, проявляемый этими препаратами. После приема прометазина, например, больные становились спокойными, даже сонливыми. Однако эти факты не привлекли большого внимания психиатров, и прометазин был оставлен, как до него были забыты многие другие препараты. Психофармакологии в современном понимании этого слова в то время еще не существовало.

Если принять, что психофармакология — это использование нейротропных фармакологических веществ для лечения психических расстройств, а также для исследования функций мозга, то можно установить дату и место возникновения этой новой дисциплины — 1952 г., Париж, госпиталь Val-de-Grâce. Именно здесь для лечения душевнобольных был впервые применен ларгактил (хлорпромазин), получивший впоследствии столь широкую известность и послуживший прототипом большинства современных психотропных средств.

Возникновение психофармакологии как самостоятельной области научных исследований было подготовлено успехами синтетической химии конца 40-х годов, в частности, интенсивными исследованиями в ряду производных фенотиазина. В 1952 г. появились два сообщения французских психиатров об успешном применении препарата 4560-R. P. (ларгактила) для лечения психически больных. Выдающаяся заслуга в широком введении ларгактила в психиатрию принадлежит французскому клиницисту Delay с соавторами (1952), хотя они не были первыми психиатрами, применившими этот препарат. По иронии судьбы психиатрия оказалась едва ли не последней областью клинической медицины, где испытывали ларгактил.

Появлению препарата предшествовали поиски новых антигистаминов и холинолитиков, которые интенсивно велись французской фармацевтической фирмой «Spécia». В процессе этих исследований выяснилось, что антигистаминные препараты типа прометазина, помимо собственно антигистаминного эффекта, способны оказывать на больных успокаивающее влияние, вызывать заторможенность и



даже сонливость. Этот эффект сначала склонны были рассматривать как «побочный». Laborit (1950) первым обратил внимание на возможность использования этого эффекта в анестезиологии. Автор в течение ряда лет развивал идею «анестезии без анестетика», т. е. получения с помощью фармакологических веществ особого состояния организма, при котором реакция нейроэндокринных систем на операционную травму была бы подавлена. С этой целью Laborit и Huguenard испробовали многие вещества, в том числе фенотиазиновые производные — диэтазин (центральный холинолитик) и прометазин (антигистаминное средство). Кроме периферических эти вещества несли в себе центральный седативный компонент, что позволило в ряде случаев отказаться от назначения в послеоперационном периоде морфина. Седативный компонент явно присутствовал, но оказался недостаточным для того, чтобы вызываемое «литическим коктейлем» состояние получило название «нейроплегии», или «атараксии». Эти термины появились позднее. Пока совершенно ясной становилась необходимость создания препарата, способного стабилизировать вегетативные функции, но с более выраженным центральным эффектом, чем у диэтазина и прометазина. В конце 1950 г. фирма «Spécia» решила создать такой препарат. В декабре того же года Charpentier синтезировал на основе 2-хлорфенотиазина соединение, аналогичное полученному ранее препарату, с умеренными центральными и периферическими свойствами. Новое соединение, получившее известность под шифром 4560—R.P., а позднее названное хлорпромазином, или ларгактилом<sup>1</sup>, было сразу же передано для фармакологического изучения в лабораторию С. Курвуазье, где и был впервые установлен оригинальный фармакологический спектр этого соединения (Courvoisier e. a., 1953).

Клиническое изучение ларгактила началось в мае 1951 г., когда Laborit впервые применил его у больных при подготовке к операции. После введения препарата в дозе 50—100 мг в вену больные не ощущали каких-либо нарушений сознания или психики, отмечались лишь потеря интереса к окружающему и легкая склонность ко сну. Энтузиазм Laborit во многом способствовал быстрому «продвижению» ларгактила из анестезиологии и хирургии в другие области

<sup>1</sup> В настоящее время имеется несколько десятков синонимов этих названий, в том числе название, принятое в СССР,— аминазин.



медицины. Препарат был рекомендован как «вегетативный стабилизатор», что позволило рассчитывать на успех его применения во многих случаях, в том числе и в психиатрии. Однако психиатры начала 50-х годов проявили стойкую «фармакофобию» и применять новый препарат не стали. Это кажется странным хотя бы и потому, что опыт использования ларгактила при подготовке больных к операции совершенно отчетливо выявил успокаивающий эффект препарата, выразившийся в уменьшении чувства тревоги и напряжения, появлении безразличия к окружающему.

В статье, посвященной истории ларгактила, Caldwell (1970) пишет: «Психиатры оставались твердыми, несмотря на то, что Laborit приводил веские доводы в пользу предположения об атарактическом действии хлорпромазина: помимо прочего препарат влиял на промежуточный мозг и на синаптическую передачу между ним и корой. Он был глубоко впечатлен вызываемым хлорпромазином блоком условных рефлексов — это напоминало Павловские методы условных рефлексов. Вескость этих доводов стала более очевидной после того, как хлорпромазин получил успех в физиологии мозга и стал известен как вещество, о котором мог мечтать Павлов — парижские психиатры не мечтали!»

Причину такого негативизма следует искать, очевидно, не в консерватизме парижской психиатрической школы. Скорее это было разочарование в предыдущих безуспешных попытках использовать для лечения душевнобольных препараты, получившие признание в других областях медицины. В течение года ни один психиатр не пожелал применить новый препарат на своих пациентах. Первыми, кого Laborit удалось убедить попробовать ларгактил, были его коллеги в госпитале Val-de-Grace — военные психиатры Hamon, Paraire и Velluz.

Суббота 19 января 1952 г. стала днем рождения психофармакологической эры психиатрии. Первым больным, получившим ларгактил, оказался молодой человек 24 лет, страдавший тяжелыми приступами мании. Во время предыдущих приступов длительная госпитализация и шоковая терапия давали лишь умеренное улучшение. На этот раз больной получил курс лечения ларгактилом (всего 855 мг) и через 20 дней вышел из больницы. Сообщение об этом случае было сделано 25 февраля на заседании парижского медико-психологического общества (Hamon e. a., 1952). Спустя месяц изучение ларгактила было начато Delay и его сотрудниками в больнице Святой Анны в Париже. Как уже отмечалось, Delay принадлежит выдающаяся заслуга в



создании современной клинической психофармакотерапии. Он первый правильно оценил значение ларгактила для психиатрии, горячо пропагандировал его и разработал основные принципы применения в своей области.

Дальнейшее распространение ларгактила по психиатрическим госпиталям было стремительным: в течение одного года (1952) — по всей Франции, затем — в Италии. С внедрением ларгактила обстановка в психиатрических больницах резко изменилась: исчезли беспокойные больные, а с ними ушли в прошлое физические средства «усмирения». Расширились возможности терапии психически больных, снизилось число госпитализированных, улучшилась и расширилась внебольничная помощь, уменьшились сроки лечения, возросло число людей, вернувшихся в общество и к трудовой деятельности. Начиная с 1953 г. ларгактил распространяется по всему миру: получает признание в Швейцарии, где в ноябре того же года организуется специальный симпозиум, затем в других европейских странах, в Северной и Южной Америке.

Синтез ларгактила был вскоре осуществлен в Советском Союзе, с начала 1955 г. препарат, получивший название аминазина (М. Д. Машковский и др., 1955), стали широко и успешно применять в психиатрии (В. Е. Галенко и др., 1956; Л. П. Демидова, 1956; Е. А. Попов, Т. А. Невзорова, 1956; Г. К. Тарасов, 1956; Г. Ю. Ушаков и др., 1956) и других областях медицины. Отечественные психиатры внесли много нового в изучение психотропных средств, обогатив эту область современной научной методологией. Большой опыт клинической психофармакотерапии обобщен в целом ряде обзорных публикаций и монографий (А. В. Снежневский, 1961; Т. А. Невзорова, 1961; Р. А. Наджаров, 1962; Г. Я. Авруцкий, 1964; Г. Я. Авруцкий и др., 1974).

Вслед за аминазином в психиатрии были испытаны некоторые близкие ему по структуре соединения, в частности, ближайший аналог — промазин, не имеющий атома хлора во втором положении фенотиазинового кольца. Прямой предшественник аминазина — промазин — в эксперименте обладал слабым антигистаминным эффектом и потому не был передан в клинику. Спустя несколько лет, уже после успеха аминазина, промазин испытали в психиатрии, но он оказался недостаточно активным. По остроумному замечанию Caldwell (1970), посвятившей истории психофармакологии несколько интересных работ, «психиатрическая ре-



волюция была запущена одним единственным атомом хлора».

Приблизительно в одно время с исследованиями, которые завершились появлением аминазина, в Швейцарии велась работа по выделению действующего начала индийского растения раувольфии змеевидной. В 1952—1953 гг. были опубликованы результаты химических, а затем и фармакологических исследований алкалоида, получившего название резерпина. Препарат стали применять для лечения гипертонической болезни, а позднее, когда было отмечено его выраженное седативное действие, — в психиатрии. Интересно, что раувольфию издавна использовали в Индии как лечебное средство. После того как в 1931 г. были изучены стандартизированные препараты алкалоидов раувольфии, их стали применять достаточно широко, в том числе и для лечения психически больных, в качестве седативных средств. Сообщение об этом (Gupta e. a., 1947) в течение нескольких лет оставалось незамеченным. Одним из первых, кто обратил внимание на резерпин как потенциальное психотропное средство был американский психиатр Kline, а источником информации, послужившей стимулом для испытания резерпина, оказалась газетная заметка, в которой сообщалось, что индийский врач Nakim удостоен золотой медали за новый метод лечения психических заболеваний с помощью алкалоидов раувольфии. Сообщение и на этот раз прошло бы незамеченным, если бы этому не предшествовало волнующее известие из Европы о появлении в психиатрии ларгактила.

В октябре 1955 г. в Париже состоялся первый Международный конгресс по применению аминазина и других нейролептиков в терапии психических заболеваний. На нем были подведены итоги первого периода психофармакотерапии и намечены главные пути дальнейшего развития лекарственных методов в психиатрии. Прогнозы, высказанные при испытании аминазина в госпитале Val-de-Grâce, полностью оправдались: психотропные вещества обогатили психиатрию и сделали возможной внебольничную терапию.

Следующей значительной вехой психофармакологии можно считать 1957 г., когда швейцарский психиатр Kuhn, изучая психотропное действие ряда новых производных иминодибензила на психически больных, обнаружил, что одно из соединений, уступая аминазину по выраженности седативного эффекта, обладает свойством устранять



депрессивное состояние. Так был открыт новый класс психотропных веществ — антидепрессанты, или тимолептики. Новый препарат получил название имипрамина, или тофранила. Позднее он был синтезирован в Советском Союзе и выпущен в практику под названием имизина (М. Д. Машковский, А. И. Полежаева, 1959).

Приблизительно в то же время, что и аминазин, появился первый «транквилизатор» — мепробамат, оказавшийся эффективным средством для уменьшения тревоги и психического напряжения (Berger, 1957). Этот препарат оказался родоначальником большого класса соединений, чрезвычайно широко применяющихся как в медицинской практике при невротических состояниях, так и просто в быту здоровыми людьми. На смену производным пропандиола, к которым относится мепробамат, пришел класс бензодиазепинов — хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, нитразепам, клоназепам, лоразепам и ряд других. Этим веществам посвящена в настоящее время обширная литература<sup>1</sup>.

Таким образом, краткая история появления современных психотропных средств свидетельствует о том, что международное сотрудничество ученых разных специальностей — химиков, фармакологов, клиницистов, работавших в нескольких странах, привело к значительному прогрессу в одной из важнейших областей медицины, существенно улучшило лечение психических заболеваний, неврозов и пограничных состояний, послужило мощным толчком к изучению сложнейших функций мозга, в том числе разнообразных нарушений этих функций, находящихся свое конечное выражение в психических расстройствах.

Поиски психотропных средств не остановились с открытием терапевтической ценности аминазина, имипрамина и мепробамата. Они значительно расширились и в настоящее время интенсивно ведутся во многих странах мира. В 1959 г. класс нейролептиков пополнился новой группой активных препаратов, являющихся производными аминобутирофенона. По аналогии с фенотиазинами были получены новые классы гетероциклических нейролептиков. Значительным шагом вперед явилось создание длительно действующих нейролептиков, антипсихотический эффект которых сохраняется в течение 1—4 нед после однократной инъекции. Получены также и нейролептики с кратковре-

<sup>1</sup> Ю. А. Александровский. Клиническая фармакология транквилизаторов. М., 1973.



менным, «управляемым» эффектом. Появились нейролептики, не вызывающие экстрапирамидных явлений, но с выраженным седативным эффектом.

Дальнейшие поиски ведутся в направлении синтеза веществ, обладающих более избирательным психотропным эффектом или сочетающих в себе свойства нейролептика с элементами антидепрессивного или активирующего действия. Одной из главных задач психофармакологии можно считать создание антипсихотических соединений, лишенных побочных свойств, таких, как сопутствующий седативный эффект или экстрапирамидные расстройства. Разнообразие клинических показаний для применения нейролептиков делает необходимым поиск веществ с различным спектром психотропного действия, с разным сочетанием антипсихотического, психоседативного, транквилизирующего, стимулирующего компонентов. Клинический опыт показывает, что в неврологии, анестезиологии и реаниматологии, кардиологии и неотложной терапии, для лечения болевого синдрома и шока также необходимы нейролептики, но с несколько иным спектром. Возникает необходимость строго дифференцированного подхода к проблеме перспективных поисков новых психотропных средств. Важнейшим условием остается безвредность, отсутствие токсических эффектов новых препаратов, особенно необходимое в тех случаях, где эти вещества применяют длительно.

Заканчивая исторический очерк современного этапа психофармакологии, необходимо кратко показать масштабы исследований в этой области. Поиск новых препаратов является одним из важнейших аспектов психофармакологии. За прошедшие с момента создания аминазина 20 с небольшим лет синтезировано, по разным оценкам, свыше 15 тыс. соединений с предполагаемой психотропной активностью. Более 500 из них, в том числе около 100 фенотиазинов, за этот же период изучили в клинике с тем или иным успехом. С 1967 по 1971 г. в европейских странах и США введено в медицинское обращение 294 новых лекарственных средства, 17% из них, т. е. около 50 препаратов, приходится на долю психотропных веществ (Наен, 1973). За последние годы темпы внедрения новых препаратов, в том числе и психотропных, несколько снизились в связи с возросшим уровнем требований к изучению хронической токсичности и безвредности новых продуктов, предлагаемых для клинических испытаний, усложнением самой процедуры таких испытаний (3 этапа с большим числом



наблюдений), наконец, значительным увеличением стоимости работ, связанных с созданием новых лекарств.

Экспериментальное изучение психотропных средств главным образом для выяснения механизма их действия проводится достаточно широко во многих странах и в разных аспектах: фармакологическом, нейрофизиологическом, этологическом, нейрохимическом, молекулярном. Не менее широко ведется разностороннее изучение психотропных веществ в клинике. В последнее время важное значение приобретает изучение действия психотропных средств на здоровых людей, что особенно актуально для транквилизаторов, используемых в дневное время. Modell (1973) полагает, что постоянно растущий темп жизни современного человека, как в производственной, так и в социальной сфере, а также ряд других факторов позволяют считать, что психотропным препаратам должно быть отведено важное место в фармакологии будущего как средствам профилактики психоэмоциональных перегрузок, невротических срывов, напряженности, острых реактивных состояний.

Признавая важность исследований по проблемам психофармакологии в международном масштабе, Всемирная организация здравоохранения в 1957 г. создала специальную научную группу, которая призвана координировать главные направления и обобщать основные итоги исследований, проводимых в этой области в разных странах.

### Классификация нейролептиков

Существует три главных группы психотропных веществ: психолептики, психоаналитики и психодислептики. Такое деление предложили Delay и Thuillie (1959), в основных чертах оно принято в отечественной и зарубежной специальной литературе (А. В. Снежневский, 1961; Г. Я. Авруцкий, 1964; В. В. Закусов, 1973).

Представители первой группы обладают успокаивающим действием на нервную систему и подразделяются на 2 класса — нейролептики и транквилизаторы. К ним близки седативные средства. Психоаналептики характеризуются стимулирующим типом действия на центральную нервную систему (ЦНС). Это неоднородная группа, в состав которой, помимо собственно психоаналептиков, или психостимуляторов, входят антидепрессанты (тимолептики) — вещества, способные устранять депрессивное состояние у человека. К группе психодислептиков относятся вещества



главным образом растительного происхождения, вызывающие расстройство эмоционально-психической сферы человека, их называют также психотомиметиками, или галлюциногенами.

Существует большое число классификаций психотропных веществ, из которых наиболее рациональными следует считать те, которые базируются на особенностях фармакологического действия веществ, а также учитывают их химическое строение (В. В. Закусов, 1973). Согласно рекомендации научной группы ВОЗ психотропные средства определены как вещества, которые оказывают влияние на психическую функцию, поведение или жизненный опыт<sup>1</sup>. Классификация психотропных веществ, рекомендованная ВОЗ, в основных чертах построена по тому же принципу, что и классификация В. В. Закусова (1973). В обоих случаях на первом месте стоит основная группа веществ депримирующего типа — нейролептики, известные также как антипсихотические средства, ранее называвшиеся нейролегическими средствами, или большими транквилизаторами. Термин «нейролептики», или «нейролептические средства», впервые предложенный в 1955 г. Delay, в настоящее время употребляют чаще. Он был рекомендован II Международным конгрессом психиатров в Цюрихе в 1957 г. В научной литературе США до недавнего времени в том же значении применяли термин «транквилизаторы», однако исследование, проведенное специальной группой Национального института психического здоровья (США), признало его неудачным. Довольно распространенным является термин «антипсихотические средства», употребляемый в том же значении, что и «нейролептики». Последний термин кажется более правильным, так как он шире по содержанию и включает в себя антипсихотическое действие веществ этого класса как один из компонентов нейролептического эффекта.

Научная группа ВОЗ определяет нейролептики как «вещества, оказывающие терапевтический эффект при психозах и других психических расстройствах, эти вещества оказывают также определенное неврологическое действие, такое как развитие экстрапирамидных симптомов». В этом определении, хотя оно и неполное, отмечена главная особенность нейролептиков — антипсихотический эффект.

<sup>1</sup> Исследования в области психофармакологии. Доклад научной группы ВОЗ. Серия техн. докл. ВОЗ. Женева, 1969, с. 371.



Нейролептики обладают успокаивающим эффектом, купируют или уменьшают возбуждение, ослабляют чувство эмоциональной напряженности, страха, беспокойства, вызывая у больного в процессе лечения состояние психоаффективного безразличия. С клинической точки зрения принято выделять следующие основные компоненты действия нейролептиков (Г. Я. Авруцкий, 1967): 1) успокаивающий эффект; 2) антипсихотическое действие (влияние на бред и галлюцинации); 3) стимулирующий эффект; 4) неврологические расстройства (экстрапирамидный эффект). Следует отметить, что эти виды действия выражены у нейролептиков не одинаково, что послужило основанием выделять внутри этого класса соединений несколько групп. Такое подразделение основано главным образом на клиническом опыте; экспериментальное его обоснование встречает значительные трудности, связанные с неадекватностью методов изучения психотропных эффектов в опытах на животных.

В последнее время нейролептикиполнились большим числом новых препаратов, относящихся по своему химическому строению к разным классам химических соединений. При этом значительно изменился и стал более разнообразным нейрофармакологический «спектр» нейролептиков. В частности, появились препараты (сульпирид, клозапин и некоторые другие), которые в отличие от большинства нейролептиков не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных расстройств (Angst e. a., 1971; Burchard e. a., 1972).

Эти данные поставили под сомнение казавшуюся обязательной связь нейролептического эффекта с экстрапирамидным синдромом, обычно сопутствующим антипсихотическому действию. На вопрос о том, не обусловлено ли последнее влиянием нейролептиков на стриопаллидарную систему, можно теперь с большой степенью вероятности ответить отрицательно. Вместе с тем представляется все более несомненным, что именно антипсихотический эффект нейролептиков является главным и наиболее характерным признаком веществ этой группы, принципиально отличающим их от всех других психотропных соединений.

Как уже отмечалось, наиболее рациональным принципом построения классификации нейролептиков является сочетание двух подходов, учитывающих особенности фармакологического действия и химическое строение соединений (табл. 1).

1. Фенотиазины  
а) диалкиламидные производные (мазина)  
б) диалкиламидные производные (непрезипина)  
в) пиперидилалкиламидные производные (группа на)

г) алкилпиперазинные производные (разные и фенотиазины)

2. Тioxантены

3. Трициклические нейротропные соединения  
а) дибензоксепины  
б) дибензасепины  
в) дибензотепины

4. Производные сульфамидов  
5. Производные индола и пиперидина

6. Алкалоиды раувольфии  
7. Бутирофеноны  
8. Дифенилбутиламины



**Таблица 1**  
**Основные группы нейролептиков**

Наименование группы	Важнейшие представители
1. Фенотиазины	
а) диалкиламинопропильные производные (группа промазина)	Промазин Хлорпромазин (аминазин) Трифлупромазин
б) диалкиламиноизобутильные производные (группа мепразина)	Тримепразин Метотримепразин (левоменпромазин)
в) пиперидилалкильные производные (группа ридазина)	Тиоридазин (меллерил) Проперициазин (неулептил) Пиперацетазин Пипотиазин Пипотиазин-депо
г) алкилпиперазинилпропильные производные (перазины и феназины)	Прохлорперазин (метеразин) Трифлуперазин (трифтазин) Тиопроперазин (мажептил) Перфеназин (этаперазин) Флуфеназин (фторфеназин) Метафеназин (френолон) Флуфеназин-депо
2. Тиоксантены	Хлорпротиксен (труксал) Клопентиксол (сординол) Тиотиксен (наван) Флупентиксол Флупентиксол-депо
3. Трициклические нейролептики разного строения	
а) дибензоксепины	Доксепин
б) дибензазепины	Клотиамин
в) дибензотиепины	Клозапин (лепонекс) Октоклотепин (клотепин) Ператиепин Оксипротепин
4. Производные сульфамойлбензамида	Сульпирид (догматил)
5. Производные индола и карболина	Оксипертин Молиндон Карбидин
6. Алкалоиды раувольфии и их синтетические аналоги	Резерпин Тетрабеназин Бензхинамид
7. Бутирофеноны	Галоперидол Дроперидол Трифлуперидол Галоанизон (меторин) Азабутирон (азабуперон)
8. Дифенилбутилпиперидины	Пимозид Флуспирилен Пенфлуридол



Как видно из табл. 1, главное место среди нейролептиков по-прежнему занимают производные фенотиазина, хотя за последние 5—6 лет появилось несколько новых групп принципиально иного химического строения: дибензотиепины, пиперазинобензазепины, карболины, производные сульфамойлбензамида. Расширилась группа производных тioxантена, пополнилась группа бутирофенонов. Дальнейшим развитием этого направления поисков нейролептиков явился синтез дифенилбутилпиперидинов — пимозида и флуспирилена, близких по структуре к бутирофеноновым производным бензперидолу и спироперидолу. Каждая из групп нейролептиков обладает в зависимости от своего химического строения определенным своеобразием нейрофармакологического спектра. Это находит соответствующее отражение и в особенностях клинического использования веществ.

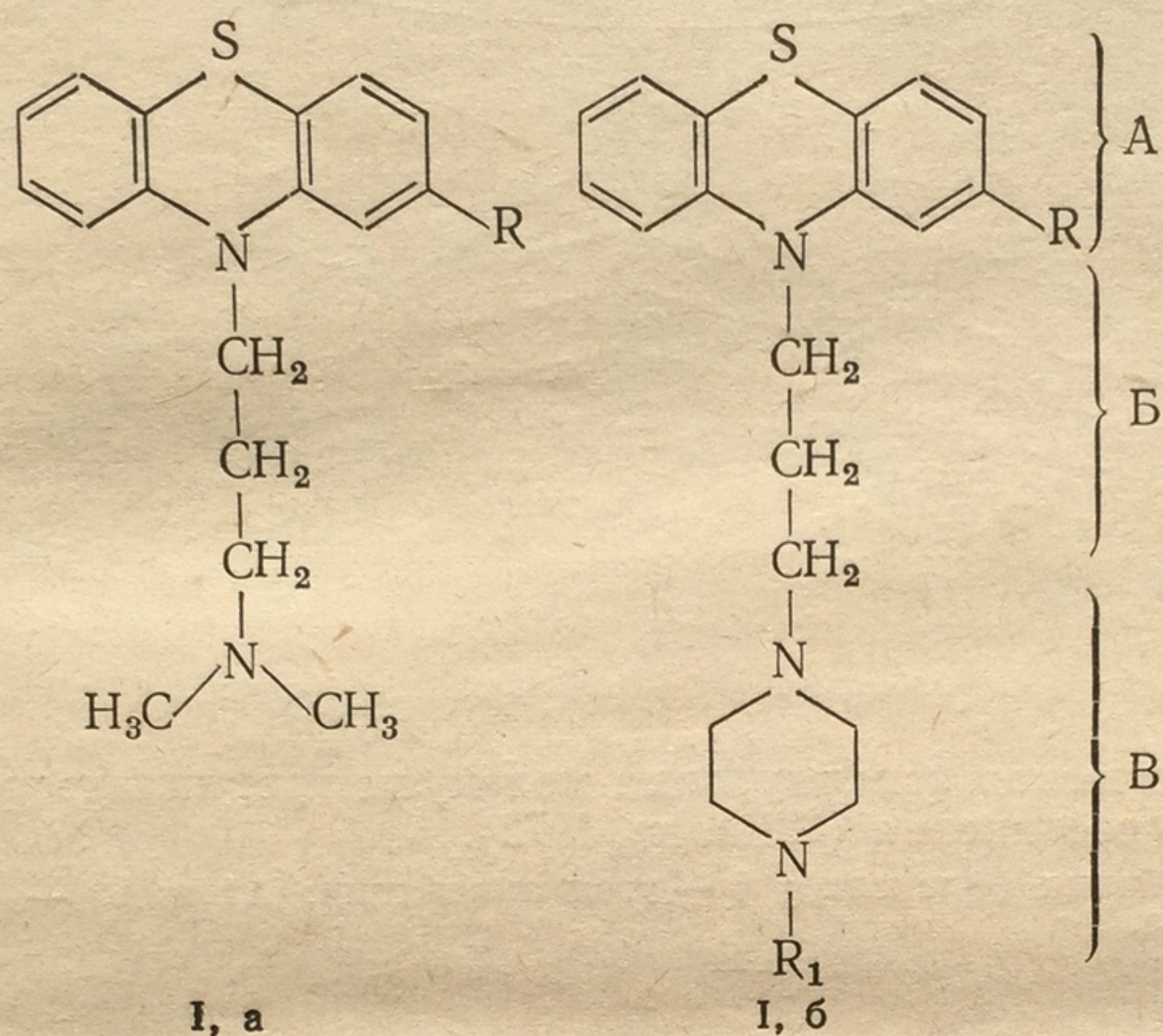
### Общие закономерности химического строения

Обладая общими фармакологическими свойствами, класс нейролептиков не является вполне однородным по химическому строению. Он представлен несколькими большими группами соединений, каждая из которых отличается определенным своеобразием структуры. Закономерности связи между строением отдельных соединений и их нейротропной активностью, как правило, сохраняют силу лишь в пределах одной химической группы нейролептиков. Такова, например, закономерность связи нейротропной активности ряда соединений с электроноакцепторными свойствами заместителя во 2-м положении фенотиазинового ядра. Найденная в этом случае прямая корреляция действительна только для 2-замещенных фенотиазина, обладающих свойствами нейролептиков (Gordon e. a., 1963).

Некоторые структурные и физико-химические свойства нейролептиков можно, однако, считать общими для этого класса в целом. К числу таких свойств относится липофильность соединений. Большинство нейролептиков являются липофильными органическими основаниями. Общую структуру многих нейролептиков можно представить в виде трех секционной модели (формула I, а, б): ароматическая часть (А) — углеводородный мостик (Б) — концевая аминогруппа (В). Последняя имеет обычно 2 заместителя, т. е. образована третичным амином с выраженными основными свойствами. В случае пиперазиновых



производных фенотиазина имеется два основных третичных аминоазота, способных к солеобразованию.



Физико-химические свойства определяют по существу все главные этапы пребывания нейротропного вещества в организме: всасывание из желудочно-кишечного тракта, поступление в кровь, связывание белками и форменными элементами крови, транспорт через гемато-энцефалический барьер и другие мембранные структуры, взаимодействие с рецепторными образованиями и, наконец, метаболизм и выведение из организма.

Большинство нейрорептиков по своим физическим свойствам являются маслами, хорошо кристаллизующимися при образовании солей, в виде которых они применяются в медицинской практике. В биологических средах организма при pH 7,0—7,6 нейрорептики ведут себя как органические основания с выраженными липофильными свойствами<sup>1</sup>. В качестве носителя липофильности выступает, как правило, ароматическая часть (А) нейрорептика, которая благодаря большим размерам сообщает липофильные свойства всей молекуле. Это в свою очередь определяет легкость проникновения вещества через биологические мембраны, в том числе через гемато-энцефалический барьер, имеющий

<sup>1</sup> Судя по величине рКа некоторых нейрорептиков, можно полагать, что при физиологических значениях pH часть вещества находится в ионизированной форме. Последнее играет существенную роль во взаимодействии вещества с рецептором.



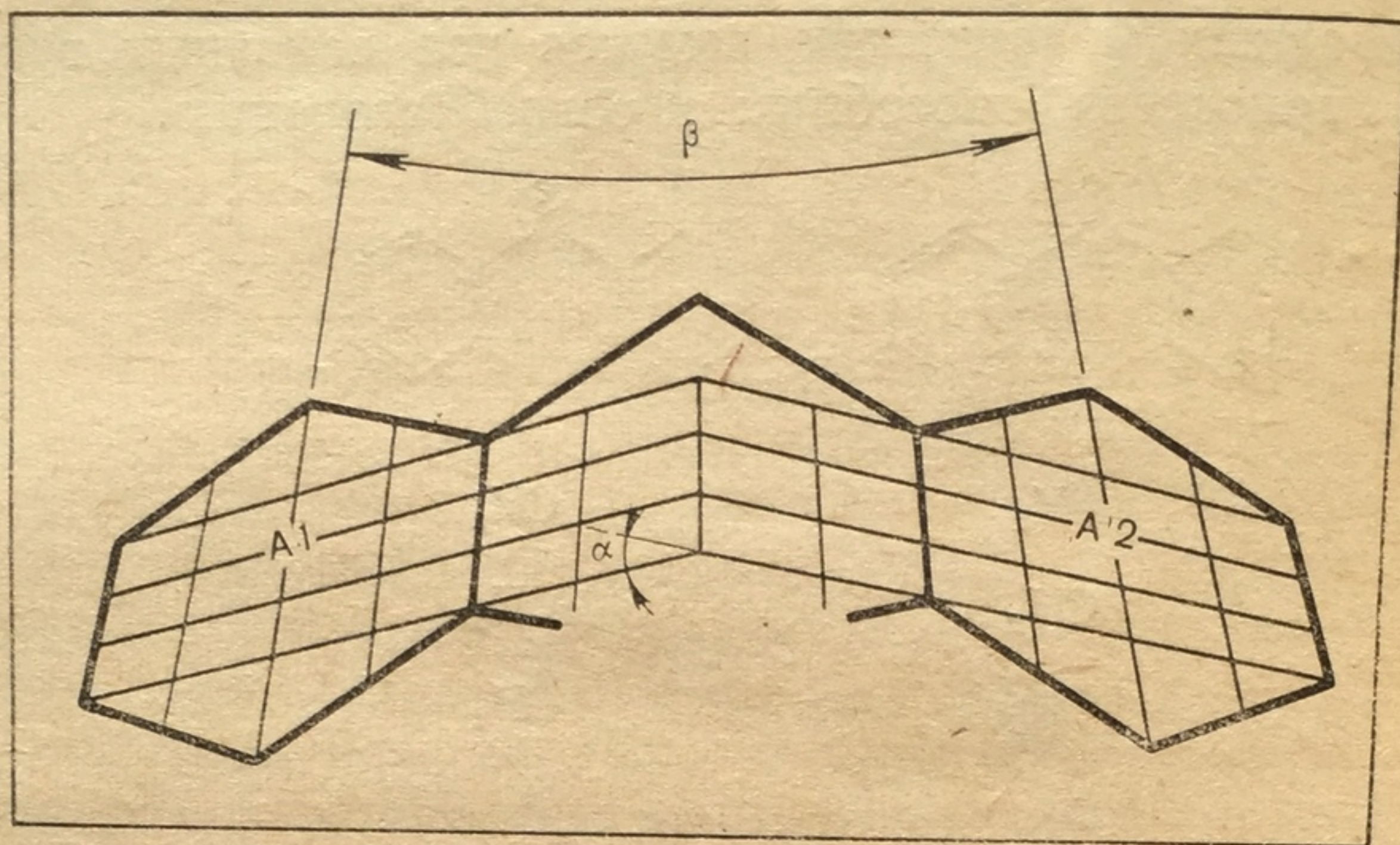


Рис. 1. Стерическая конфигурация молекулы трициклического психоактивного соединения (Wilhelm, 1972).

$\alpha$  — угол сгибания (флексии);  $\beta$  — угол аннеляции; A1 и A2 — ароматические кольца.

липидную природу, в мозг (Petracek, 1970). Указанная закономерность сохраняется не только в пределах производных фенотиазина, но и распространяется на другие трициклические системы, послужившие основой для создания новых групп нейролептиков (тиоксантены, дибензтиепины, дибензазепины). Сходные черты строения удается обнаружить среди алкалоидов раувольфии, а также у нейролептиков, являющихся производными бутирофенона (Janssen, 1967). Липофильность молекулы играет ключевую роль и в процессе взаимодействия вещества с мембранными структурами на субклеточном, в частности на синаптическом, уровне. Можно полагать, что липофильность нейролептиков (или других нейротропных веществ) в значительной степени определяет избирательность и характер их действия. Для холинергических веществ это было показано в ряде исследований, проведенных в последнее время (Д. А. Харкевич, 1973).

Ароматическая часть структуры нейролептика обладает определенной стереоконфигурацией и тем самым играет важную роль в образовании стерической формы молекулы в целом. Для соединений с трициклической структурой обнаружено несколько стерических параметров, определяющих характер их нейротропной активности. Известно, что трициклические соединения с «плоской» структурой молекулы обладают свойствами нейролептиков, в то время как

Рис. 2. Основные стертосоединения:

$\alpha$  — угол сгибания (флек-  
ция; A1 и A2 — аромати-  
чность симметрии (Wilhelm

вещества, структура  
форму, проявляют а  
1964). До установле  
незначительные вари  
ти к резким качеств  
рис. 1 показана стер  
части молекулы трици  
го психотропными сво  
лагается не в одной, а  
секающихся между со  
для фенотиазина) под  
сгибания, или угла фл  
для соединений этого  
работаны Wilhelm и R  
помимо сгибания под  
ра первичного под угл  
ным сгибанием, или  
(угол скручивания, или  
ются рис. 2. Удалось вы  
делении характера ней



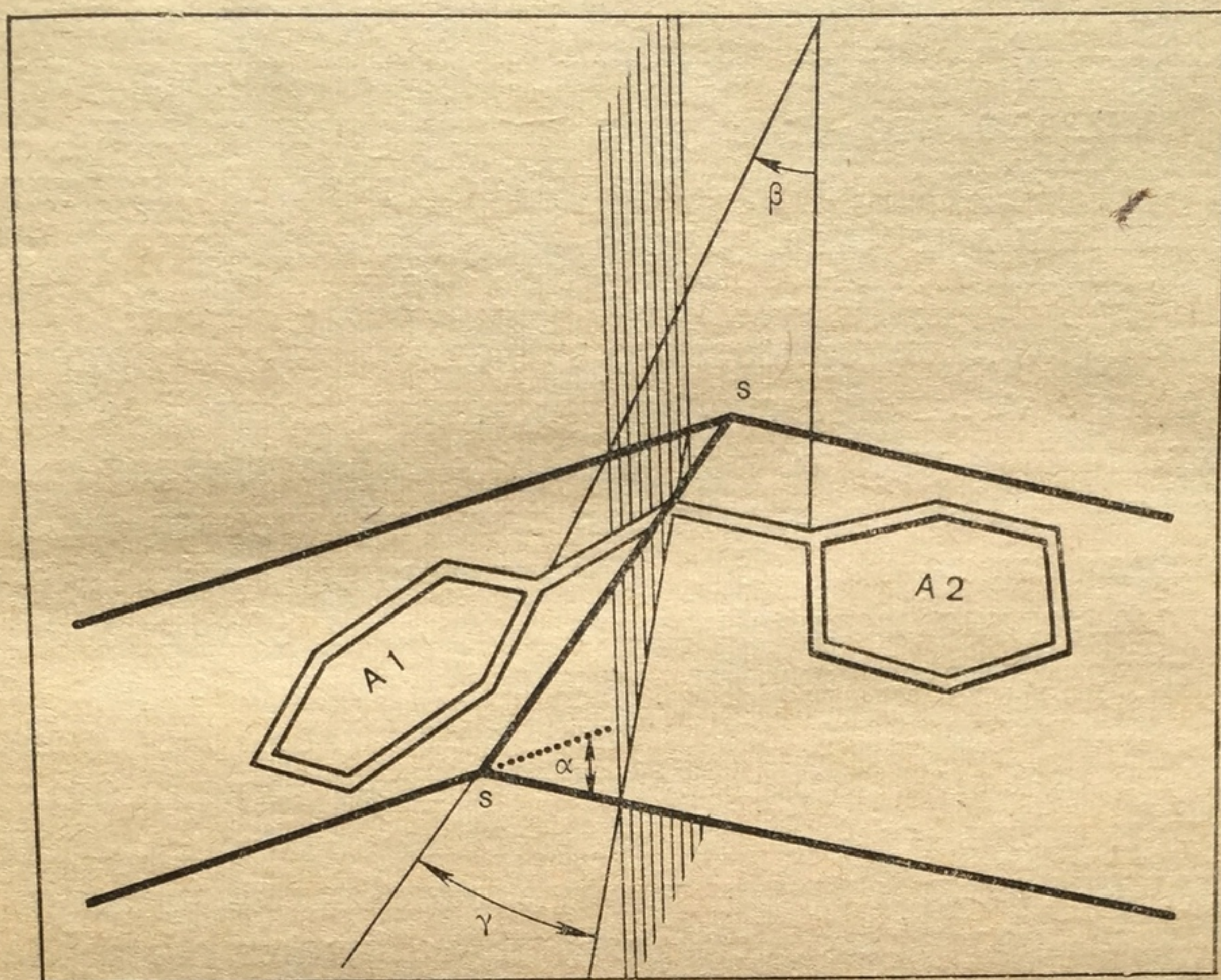


Рис. 2. Основные стерические параметры структуры трициклического соединения:

$\alpha$  — угол сгибания (флексии);  $\beta$  — угол аннеляции;  $\gamma$  — угол скручивания; A1 и A2 — ароматические кольца; S—S — ось сгибания; S — плоскость симметрии (Wilhelm, 1972).

вещества, структура которых образует изогнутую стереоформу, проявляют антидепрессивное действие (Bente e. a., 1964). До установления этого факта было неясно, почему незначительные вариации структуры вещества могут вести к резким качественным сдвигам его активности. На рис. 1 показана стерическая конфигурация ароматической части молекулы трициклического соединения, обладающего психотропными свойствами. Ароматическое ядро располагается не в одной, а в двух плоскостях (A1 и A2), пересекающихся между собой по центральной оси (ось S—N для фенотиазина) под углом  $\alpha$ , получившим название угла сгибания, или угла флексии. Стереохимические параметры для соединений этого типа и методы их определения разработаны Wilhelm и Kuhn (1970), которые показали, что, помимо сгибания под углом  $\alpha$ , стереохимическая структура первичного трициклического ядра определяется двойным сгибанием под углом  $\beta$  (угол аннеляции) и углом  $\gamma$  (угол скручивания, или торзии). Эти данные иллюстрируются рис. 2. Удалось выяснить, что решающая роль в определении характера нейротропного эффекта вещества при-



надлежит углу флексии  $\alpha$ . На примере ряда соединений, синтезированных при поисках новых антидепрессантов, было показано, что, если угол  $\alpha$  равен или меньше  $35^\circ$ , то такие соединения обнаруживают свойства нейрорептиков, в то время как вещества, у которых угол  $\alpha$  равен  $55^\circ$ , оказались антидепрессантами (Wilhelm, 1972). Таким образом, характер фармакологического эффекта вещества определяется в данном случае его стереоконфигурацией, в частности, величиной угла  $\alpha$ , под которым пересекаются плоскости внешних бензольных колец трициклического ядра.

Боковая цепочка (Б), соединяющая ароматическую часть молекулы психотропного вещества с аминогруппой (В), играет, по-видимому, меньшую роль в определении типа нейротропного эффекта вещества. По мнению Wilhelm, она оказывает «модулирующее» влияние по отношению к главному фармакологическому эффекту. Являясь связующим звеном между двумя важнейшими частями молекулы нейрорептика, боковая цепочка участвует в формировании его пространственной конфигурации. Известно, что обязательным условием сохранения высокой нейротропной активности фенотиазинов является трехчленная боковая цепочка, тогда как прометазин, обладающий изопропильной, т. е. укороченной на одно метиленовое звено цепочкой, по выраженности депримирующего действия значительно уступает аминазину. Разветвление трехчленной цепочки, как это имеет место, например, у левомепромазина и метопромазина (изобутильная цепочка), сопровождается усилением седативного компонента в действии вещества.

Во многих случаях углеводородная цепочка определяет «жесткую» форму молекулы вещества в целом. В структуре резерпина связующим звеном между ароматической индольной частью молекулы и аминогруппой является цепочка из двух метиленовых групп, включенная в общую гетероциклическую систему (формулу резерпина см. в табл. 8). Важную роль играет длина углеводородной цепочки и в случае нейрорептиков бутирофеноновой группы. Как показали специальные исследования с серией соединений, гомологичных известному нейрорептику галоанизону, имеющих разное расстояние между функциональными группами  $-\text{CO}-$  и  $\text{R}-\text{N}-\text{R}^1$  (см. главу 2, формула XXXVIII), оптимальной для проявления нейротропного эффекта является неразветвленная цепочка из трех метиленовых групп, свойственная большинству нейрорептиков такого типа.



Более подробно этот вопрос будет рассмотрен в одной из следующих глав. Концевая аминогруппа (В) является третьим важным звеном в общей структуре психофармакологического вещества. При этом следует иметь в виду, что рассмотренная трехзвеневая модель (ароматический сегмент — соединительная цепочка —  $\text{NH}_2$ -группа) характерна не только для нейролептиков, но и для многих других психотропных веществ, в частности, для психостимуляторов типа амфетамина, антидепрессантов, некоторых галлюциногенов.

Азот  $\text{NH}_2$ -группы может быть первичным ( $\text{R}-\text{NH}_2$ ), что имеет место в случае амфетамина и некоторых ингибиторов моноаминоксидазы, вторичным ( $\text{R}-\text{NH}-\text{R}'$ ) или чаще всего третичным ( $\text{R}-\text{N}-\text{R}'\text{R}''$ ). Примером психотропных веществ с вторичным азотом  $\text{NH}_2$ -группы может служить дезметильный аналог имипрамина, обладающий свойствами антидепрессанта и являющийся одним из продуктов метаболизма имипрамина. Подавляющее большинство нейролептиков включает  $\text{NH}_2$ -группу с третичным атомом азота.  $\text{NH}_2$ -группе принадлежит важная роль в молекулярном взаимодействии психотропного вещества с рецептором. Возможность электростатического взаимодействия определяется в этом случае способностью  $\text{NH}_2$ -группы к протонированию, т. е. присоединению  $\text{H}^+$ . Определенную роль в процессе связывания молекулы нейролептика с ферментными структурами могут играть и другие виды слабых взаимодействий (силы Ван-дер-Ваальса, гидрофобное взаимодействие). Следует, однако, отметить, что подобные суждения основываются на косвенных данных, так как прямое экспериментальное изучение молекулярных механизмов взаимодействия нейротропных веществ с рецептивными структурами до сих пор представляет большие методические трудности из-за исключительной сложности организации ЦНС.

Исследования проводят, как правило, в условиях моделирования с использованием изолированных мембранных структур, отдельных ферментов, транспортных процессов, явлений переноса ионов и т. д.

Если попытаться на примере фенотиазинового производного рассмотреть структуру типичного нейролептика в целом, нельзя не остановиться на роли заместителя в положении 2 фенотиазинового ядра (см. формулу I, R). Наиболее часто в качестве радикалов в этом положении выступают:  $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ -группы.



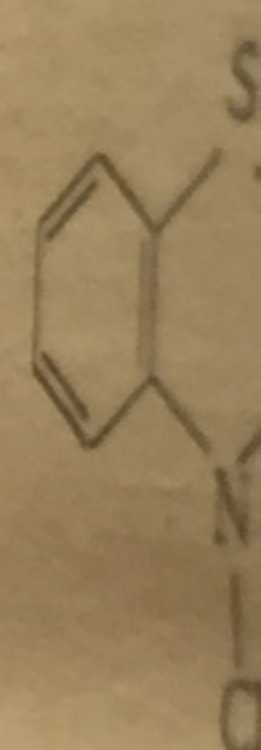
Известно (Courvoisier e. a., 1953), что замещение положения 2 атомом хлора значительно увеличивает активность. В связи с этим варьирование заместителей в положении 2 фенотиазина явилось одним из важных направлений поисков новых нейролептиков. Выяснилось, что существует определенная закономерность изменения активности новых соединений в зависимости от заместителя. В принципе можно считать, что порядок активности в данном ряду имеет следующую последовательность:  $(\text{CF}_3 > \text{Cl} > \text{H} > \text{OCH}_3 > \text{CONHNH}_2)$  (Burke e. a., 1957). Наиболее активный трифторметильный аналог хлопромазина получил название трифлупромазина. Те же авторы нашли, что перемещение заместителя R из положения 2 в другое положение, например 3, ведет к снижению активности в 4—6 раз (по критерию угнетения условного рефлекс избегания), а при переходе от 2-замещенного к 4-замещенному активность уменьшается еще более резко.

В работе А. Н. Гриценко с соавторами (1971), выполненной в Институте фармакологии АМН СССР, сообщается о синтезе и фармакологическом изучении ряда производных фенотиазина, имеющих заместители в положении 1, 3 и 4. Авторы установили, что 1-нитро-, 4-нитро-1-бром- и 1,4-дибром-фенотиазиновые производные значительно уступают по активности соответствующим 2-замещенным. Снижение нейротропной активности отмечено также и в случае введения во 2-е положение карбэтоксигруппы или уретановой группы.

Изучение зависимости нейротропного эффекта от наличия ацильного заместителя в положении 2 показало, что ацепромазин ( $\text{R} = \text{COCH}_3$ ) практически равен по активности хлорпромазину (Ю. И. Вихляев, 1958; Б. И. Любимов, 1961), а удлинение цепочки до пропионильной и бутирильной, как правило, влечет за собой возрастание нейротропной активности (Wirth e. a., 1958).

Из других вариантов заместителей в положении 2 фенотиазинового цикла следует упомянуть группу  $\text{OCH}_3$ , которая имеется у метоксипромазина и левомепромазина; группу  $\text{SCH}_3$  (тиоридазин и метиомепразин), нитрильный (проперициазин) и диметилсульфамидный (тиопроперазин) заместители. Наибольшее распространение получили 2-трифторметильные производные фенотиазина ( $\text{R} = \text{CF}_3$ ). Впервые эти соединения были описаны в 1957 г. одновременно двумя группами исследователей (Craig и Yale с соавторами).

Предпринимались  
вание зависимости  
единений и характер  
тиазинового кольца  
Gordon и соавтор  
согласно которому  
тате при увеличении  
местителя в положен  
случаев нейротропной  
или  $\text{CF}_3$ , обнаруживае  
лянию с увеличением  
свойств. Аналогичная  
переходе от соединени  
в других случаях эта з



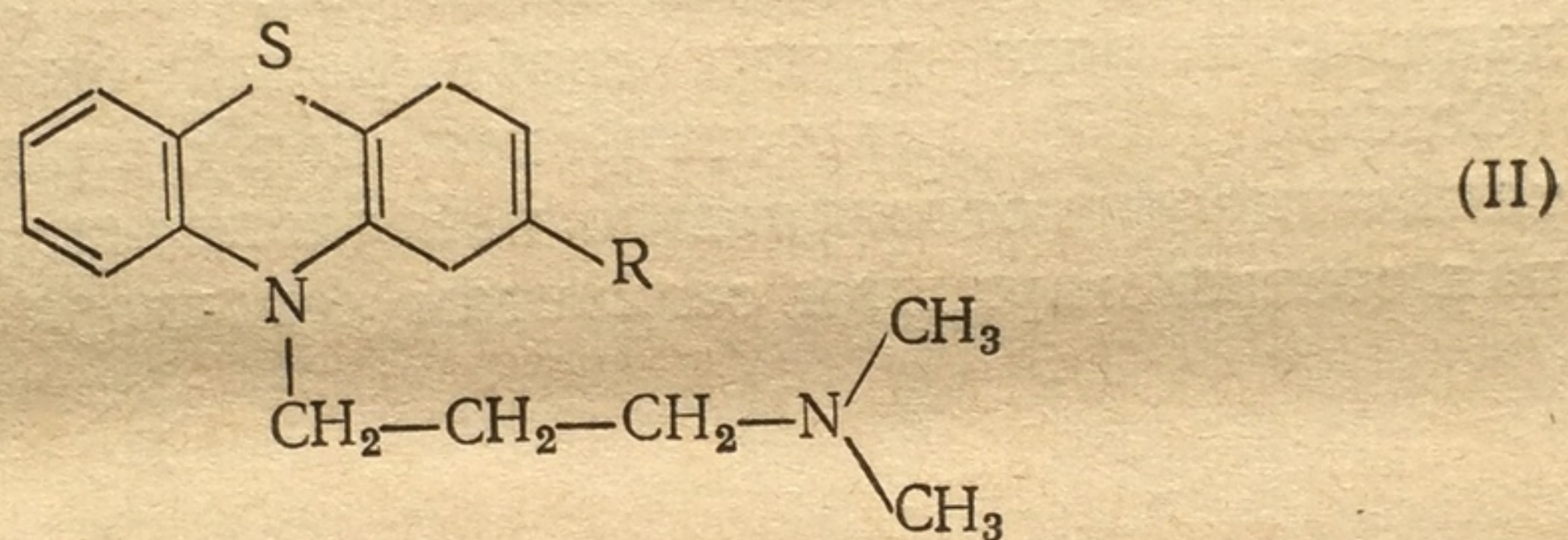
R =  
R =  
R =  
R =  
R =  
R =

Полярные ионогенные  
гласно гипотезе М. М. Ш  
втой на примере серии  
ными радикалами в п-по  
дают возможность в п-по  
и тем самым препятствую  
скими участками рецепто  
производное, содержащее  
оказалось малоактивным  
что найденная закономер  
производных фенотиазино  
В отличие от азота аро  
образующий мостик между  
кольцами ядра фенотиа  
основностью. При ф



Предпринимались попытки найти теоретическое обоснование зависимости между биологической активностью соединений и характером заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца.

Gordon и соавторы (1963) высказали предположение, согласно которому активность соединений должна возрастать при увеличении электроно-акцепторных свойств заместителя в положении 2 молекулы фенотиазина. В ряде случаев нейротропная активность соединений, где  $R = \text{Cl}$  или  $\text{CF}_3$ , обнаруживает удовлетворительную прямую корреляцию с увеличением в этом ряду электроно-акцепторных свойств. Аналогичная закономерность была отмечена при переходе от соединения II, а к производному II, б, однако в других случаях эта зависимость не проявляется (II, в, г).



$R = \text{SO}_2\text{CH}_3$  (а),

$R = \text{SO}_2\text{CF}_3$  (б),

$R = \text{SCH}_3$  (в),

$R = \text{SCF}_3$  (г),

$R = \text{OH}$  (д).

Полярные ионогенные заместители в положении 2, согласно гипотезе М. М. Шемякина и соавторов (1956), развитой на примере серии аналогов левомецетина с различными радикалами в п-положении фенильного кольца, создают возможность неспецифического связывания вещества и тем самым препятствуют его соединению со специфическими участками рецептора. В соответствии с ожидаемым производное, содержащее  $\text{OH}$ -группу в положении 2 (II, д), оказалось малоактивным. Следует, однако, подчеркнуть, что найденная закономерность действительна только для производных фенотиазина.

В отличие от азота ароматической группы атом азота, образующий мостик между двумя внешними бензольными кольцами ядра фенотиазина, обладает слабо выраженной основностью. При физиологических значениях  $\text{pH}$  этот



«ароматический» азот практически не принимает «ониевую» (заряженную) форму (Petrasek, 1970).

Возможность стереоизомерии молекулы нейролептиков иллюстрируется примером структуры хлорпротиксена — тиоксантенового аналога аминазина (формулу см. в табл. 7). Асимметрия молекулы этого соединения по отношению к двойной связи определяет возможность существования цис- и транс-форм. В молекуле хлорпротиксена  $\text{NH}_2$ -группа боковой цепи ориентирована (по отношению к двойной связи) в сторону, противоположную радикалу, стоящему в положении 2 ароматического ядра (транс-форма). Наличие ассиметрического углеродного атома в боковой цепи некоторых фенотиазиновых нейролептиков (например, левомепромазина) является причиной существования оптически активных изомеров. На основании этих данных и ряда других соображений была предложена (Gordon, 1967) гипотетическая конформация структуры типичного фенотиазинового нейролептика, комплементарная соответствующим сегментам рецептора (рис. 3).

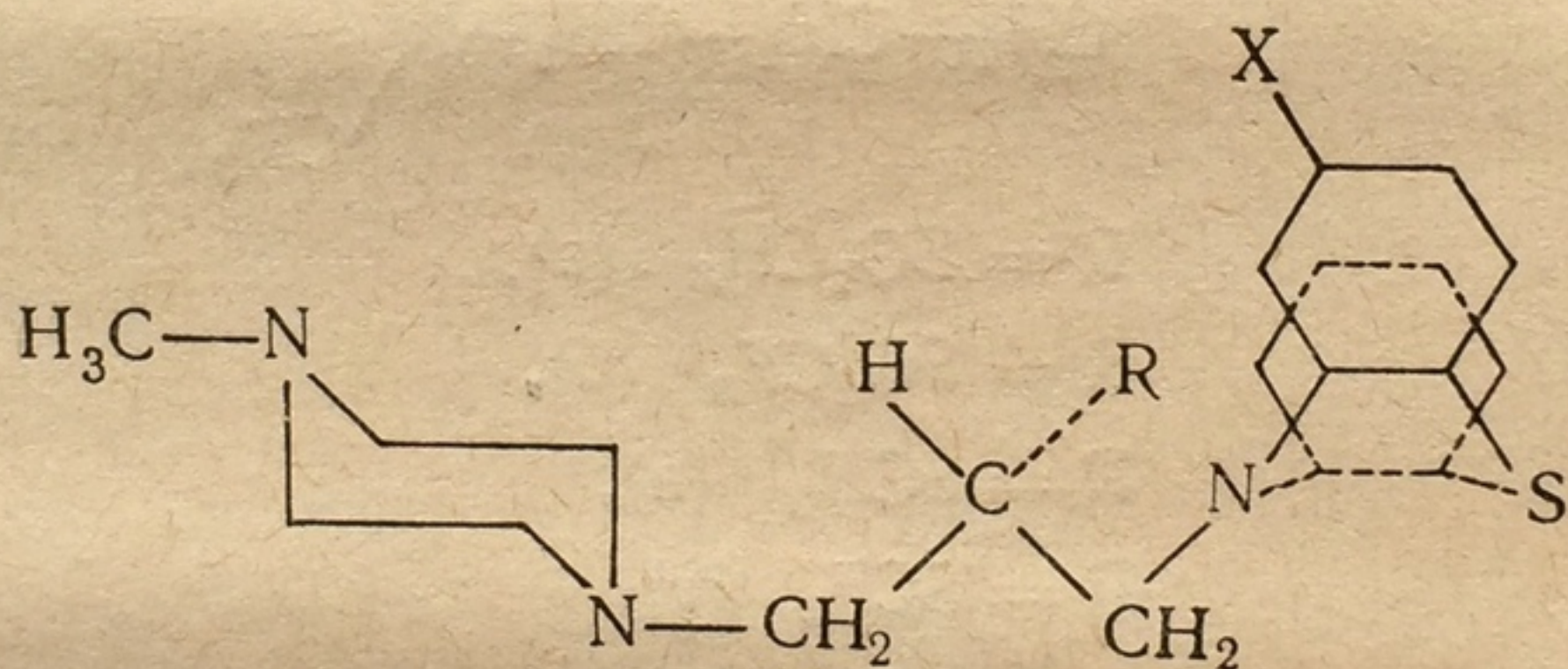


Рис. 3. Гипотетическая конформация структуры типичного фенотиазинового нейролептика (Clark, 1970).

В стереохимическом аспекте связь между структурой молекулы и присущим ей биологическим эффектом подробно рассматривается на примере трициклических систем, близких к фенотиазину (Wilhelm, 1972). Как уже было отмечено, на характер фармакологического эффекта влияет геометрическая конфигурация трициклического ядра, при этом важную роль играют расстояние между ядром и центром основности ( $\text{NH}_2$ -группой боковой цепи), а также их положение относительно друг друга. Последнее в свою очередь определяется строением и конформацией боковой цепи. Поскольку боковая цепь в такой структуре способна свободно вращаться, вещество в области взаимодействия с



рецептором может принимать в принципе любую из возможных конформаций. Однако наиболее вероятной является термодинамически выгодная конформация (или конформации). На рис. 4 приведены наиболее вероятные конформации трициклического соединения с классической боковой цепочкой. Исследование строения хлорпротиксена,

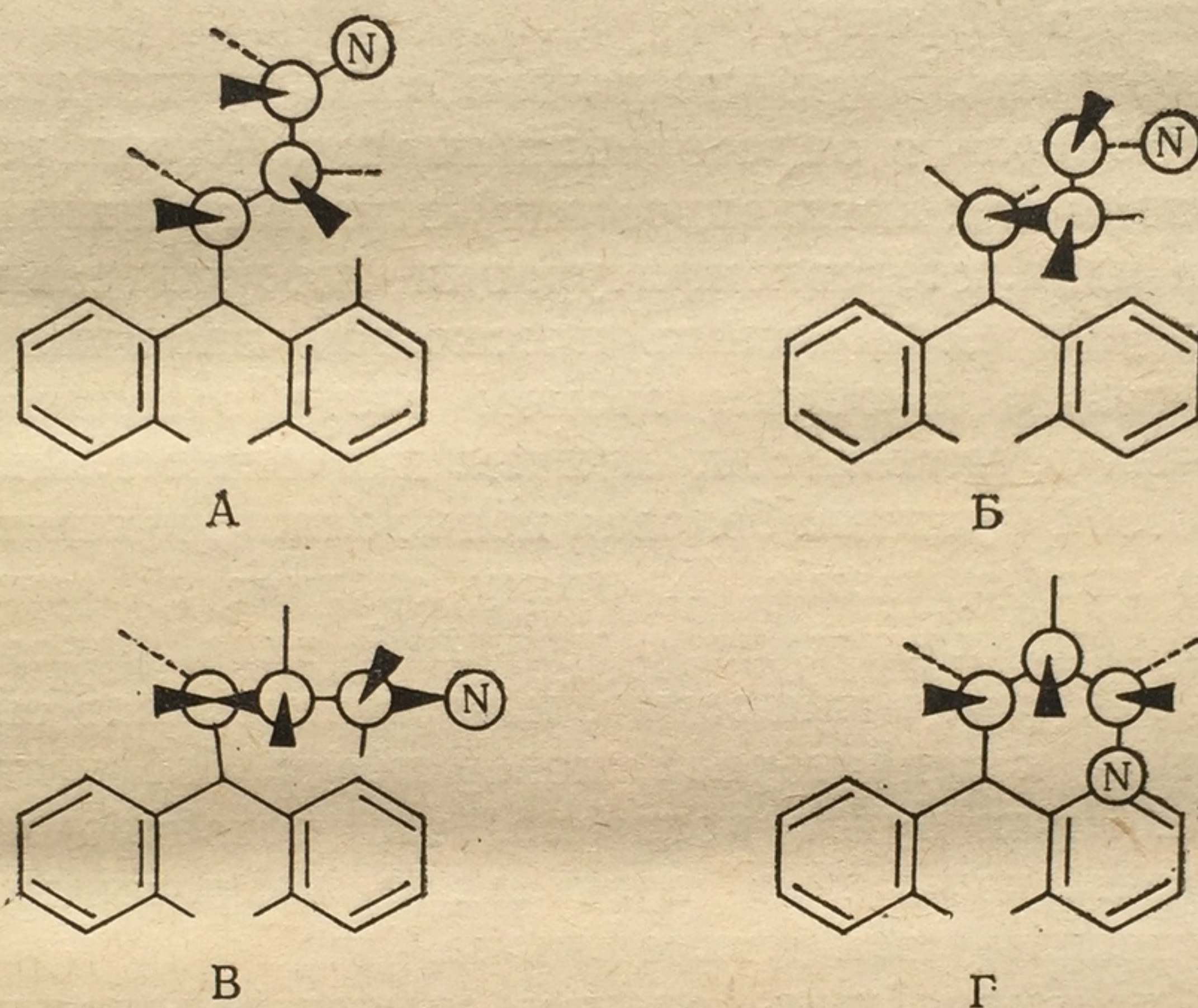


Рис. 4. Конформации строения боковой цепи молекулы трициклического соединения.

А, Б — возможные конформации; В — типичная для нейролептика и Г — для антидепрессанта (Wilhelm, 1972).

выполненное с помощью рентгеноструктурного анализа, а также изучение спектров электронного парамагнитного резонанса фенотиазиновых производных дали основание предположить, что для нейролептиков наиболее предпочтительна конформация В. У соединений, обнаруживающих тимолептический эффект, боковая цепь приобретает, по-видимому, конформацию Г (Wilhelm, 1972). Сложность анализа роли стерических факторов в проявлении того или иного вида фармакологической активности связана с наличием ряда других свойств: основность, растворимость, гидрофильность, которые с трудом поддаются анализу, но могут повлиять на то, какая именно из возможных конформаций реализуется у места взаимодействия вещества с биологическим субстратом. В общем виде можно полагать, что та совокупность разнородных факторов, которая способствует реализации в области рецептора конформера В,



должна повышать нейролептическую активность вещества. Приведенные данные и рассуждения должны рассматриваться лишь как первые шаги в понимании молекулярных факторов, определяющих тот или иной фармакологический эффект, как отдельные примеры, иллюстрирующие возможность стереохимического подхода к анализу природы нейротропного эффекта.

Таким образом, в аспекте развиваемой концепции принципиальную роль в определении типа действия вещества (нейролептик или антидепрессант) играет трициклическая структура ядра, стереоконфигурация которой зависит от величины угла пересечения плоскостей внешних колец. Боковой цепи с основным атомом азота отводится роль «передатчика» активности, причем для оптимальной реализации своей функции боковая цепь должна принять определенную конформацию. К этому следует добавить, что молекула трициклических соединений типа фенотиазина обладает известной гибкостью, которая помогает ей «приспособиться» к рецепторной поверхности биологического субстрата. Ниже будет показано, что подобное явление может играть роль и в проявлении нейролептического эффекта производных бутирофенона.

Одним из важнейших аспектов структурно-химического анализа механизма действия нейролептиков является выяснение тех физико-химических параметров, с которыми связана избирательность накопления этих веществ в определенных областях мозга, содержащих дофамин, в частности, в структурах хвостатого ядра, черной субстанции, области хеморецепторной триггер-зоны (Himwich, Glisson, 1967; Murphree, Domino, 1968).

В ряде исследований отмечен определенный «тропизм» нейролептиков к меланинсодержащим нейронам мозга. С помощью ауторадиографического метода показана способность срезов мозга человека, взятых в области пигментированных структур Substantia nigra и Locus coeruleus, избирательно накапливать меченый  $^{35}\text{S}$ -аминазин (Lindqvist, 1972).

Для того чтобы объяснить сродство нейролептиков к дофаминсодержащим областям мозга, Horn и Snyder (1971) применили метод сравнения молекулярных моделей и постулировали наличие конформационного сходства аминазина с дофамином в его транс-конформации: атомы азота, а также фенильное и хлорфенильное кольца обоих соединений обнаружили суперпозицию. Эту гипотезу кри-



тиковал Kier (1973), предположивший на основании собственных расчетов общность структурных признаков у аминазина и галоперидола — двух нейрорептиков из принципиально различных химических рядов — с молекулой серотонина в его предпочтительной конформации. Взаимная суперпозиция «ониевых» групп аминазина и серотонина допускает суперпозицию азота кольца аминазина и области второго положения серотонина, богатого электронами (Szent-Gyorgi, Isenberg, 1960).

Таким образом, по двум признакам сходства указанные молекулы могут быть эквивалентами рецептора. Бензольное кольцо серотонина хорошо накладывается на хлорбензольное кольцо аминазина, а гидроксильная группа серотонина оказывается в непосредственной близости к пространственному расположению атома хлора в молекуле аминазина. У галоперидола в его предполагаемой конформации также имеются «ониевая» группа и кетогруппа как обязательные структурные признаки; п-фторфенильное кольцо, соединенное с кетогруппой, приближается к расположению хлорбензольного кольца аминазина.

Сходство молекулярной структуры нейрорептиков двух главных групп — фенотиазина и бутирофенона — подтвердилось в исследованиях Kosh (1974). Наиболее активные представители этих групп характеризуются общими чертами строения: присутствие третичной  $\text{NH}_2$ -группы или другого акцептора водородной связи; наличие плоского фрагмента, жестко связанного с остальной частью молекулы и определенным образом ориентированного в пространстве; расположение донора водородной связи на расстоянии 35—65 нм от акцептора этой связи. Благодаря этому образуется трехплоскостная структура, характерная для большинства нейрорептиков. В случае производных фенотиазина донором водородной связи может служить концевая  $\text{OH}$ -группа боковой цепи. Отмечается также конформационное сходство боковой цепи молекул у производных фенотиазина и бутирофенона.



## Глава 2

# Основные группы нейролептиков. Структура, фармакологические свойства

### Фенотиазины

Несмотря на то, что со времени появления аминазина в психиатрии прошло более 20 лет и за ним последовали многие другие более активные психотропные средства, производные фенотиазина все еще занимают центральное положение среди нейролептиков. Структура фенотиазина с заместителями в положениях 2 и 10 способствует синтезу огромного числа новых производных с предполагаемой психотропной активностью. Исследования последнего времени показали, что среди производных фенотиазина могут быть найдены не только нейролептики, но также и вещества принципиально иного типа — антидепрессанты (Ю. И. Вихляев и др., 1970), противоаритмические средства (Ю. И. Вихляев и др., 1971), препараты для лечения стенокардии (Н. В. Каверина, Г. А. Маркова, 1975). Поиски нейролептиков в ряду фенотиазина также продолжают-ся (Casagrande e. a., 1971).

Это наиболее обширная группа антипсихотических средств как по числу синтезированных и фармакологически изученных соединений, так и по своему значению в современной клинической психофармакотерапии. Химии и фармакологии фенотиазиновых производных посвящено очень много работ (Ю. И. Вихляев, 1958; М. Д. Машковский, 1959; В. В. Закусов, 1964, 1973; К. С. Раевский, 1973; Domino, 1968; Protiva, 1973, и др.).

Один из ранних обзоров на эту тему (Massie, 1954) охватывает первый период исследований, главным образом по синтезу новых соединений. В работах более позднего времени упоминаются около 3000 производных фенотиазина, синтезированных в поисках активных нейролептиков (Gordon, 1967). Согласно другим оценкам, число синтезированных соединений этого типа достигает 10—15 тыс.



(Murphree, Domino, 1968). Синтез таких соединений продолжается.

Современный этап химии и фармакологии производных фенотиазина начинается с 1952 г., когда впервые было установлено, что синтезированный Charpentier препарат 4560-RP, обладает антипсихотическим действием у больных шизофренией и другими душевными заболеваниями. Вскоре после этого препарат, химически соответствующий хлорпромазину, был синтезирован в Советском Союзе и получил название аминазина (М. Н. Щукина и др., 1958). Фармакологические свойства аминазина изучили М. Д. Машковский с соавторами (1955).

До начала применения в психофармакологии фенотиазины использовали как противогельминтные и химиотерапевтические средства, а затем их предложили в качестве антигистаминных препаратов. Интересно отметить, что 10-аминоалкильные производные фенотиазина впервые были получены в США, как потенциальные антималярийные средства, однако в указанном отношении оказались неактивными<sup>1</sup> (Gilman, Shirley, 1944).

Первыми нейролептиками были хлорпромазин и его ближайшие аналоги (промазин, ацепромазин), т. е. диалкиламинопропильные производные фенотиазина (табл. 2). Дальнейшие поиски велись в разных направлениях. В частности, были синтезированы производные с различной длиной углеводородной цепи между атомом азота фенотиазина и третичным азотом, причем выяснилось, что оптимальной является пропильная цепочка. Изменение ее длины сопровождается снижением нейролептической активности или изменением характера фармакологического эффекта (антигистаминное, холинолитическое действие).

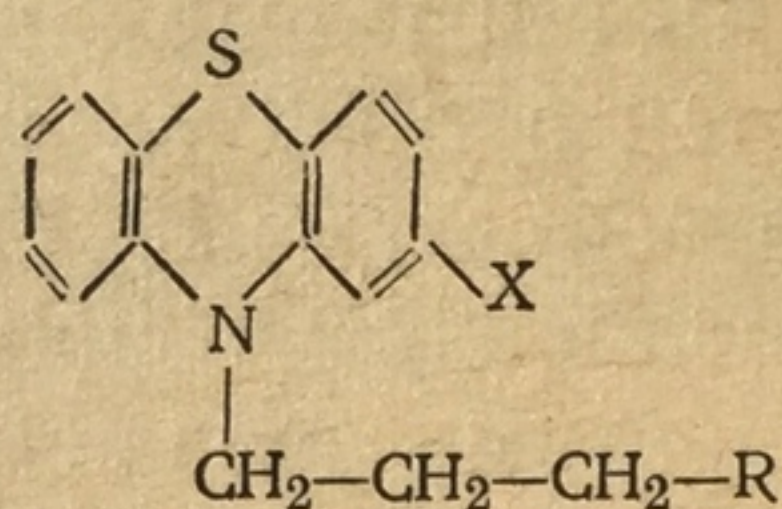
В последнее время получены данные о том, что переход углеродной цепи от трехчленной к тетраметиленовой не только влечет за собой потерю нейротропных свойств, но проявляется и в изменении нейрохимического механизма действия веществ: соединения с удлиненной цепью в отличие от аминазина и трифтазина не увеличивают скорость метаболизма катехоламинов в мозге, что характерно для нейролептиков (Green, 1973).

<sup>1</sup> Этот пример показывает, что неадекватная система оценки биологической активности новых химических соединений ведет к потере ценной информации.



Таблица 2

Диалкиламинопропильные производные фенотиазина (промазины)



Заместители		Международное название	Основные синонимы
X	R		
H	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Промазин	Пропазин
Cl	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Хлорпромазин	Аминазин
Cl	— N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Хлорпроэтазин	Неуриплеж
COCH <sub>3</sub>	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ацепромазин	Ацетазин, плежипил
CF <sub>3</sub>	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Трифлупромазин	Весприн
OCH <sub>3</sub>	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Метоксипромазин	Метопромазин

Одним из направлений исследований явился синтез ряда соединений с разветвленной боковой цепью (R), в частности изобутильных производных с несимметричным метильным радикалом (Y=CH<sub>3</sub>): R=CH<sub>2</sub>—CH—CH<sub>2</sub>—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

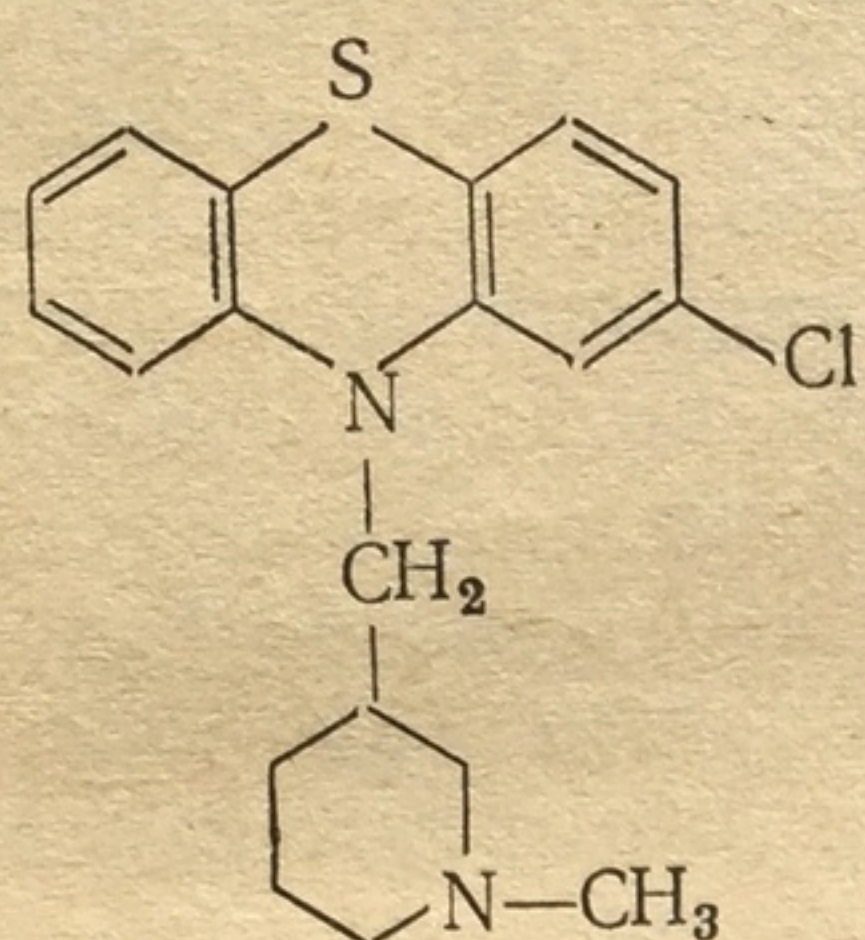
Y

Синтез подобных соединений открывал возможность для проверки гипотезы Pfeiffer (1956), по которой степень структурной специфичности биологически активной молекулы находится в прямой зависимости от соотношения активности оптических изомеров. Было выяснено, что левовращающий изомер во много раз активнее правовращающего, причем оптимальным радикалом Y оказался метильный. Введение фенильного радикала, гидроксила и другие модификации резко снижали активность соединения. По-видимому, характер заместителя у C2 в пропильной части боковой цепи столь же строго закономерен для сохранения активности как и сама длина трехуглеродной боковой цепи (Gordon e. a., 1963).

Другим примером важной роли C2 может служить сравнение соединений типа III и IV, у которых разветвление при C2 (соединение III) ведет к резкому падению активности, тогда как аналогичное разветвление при C3 (соеди-

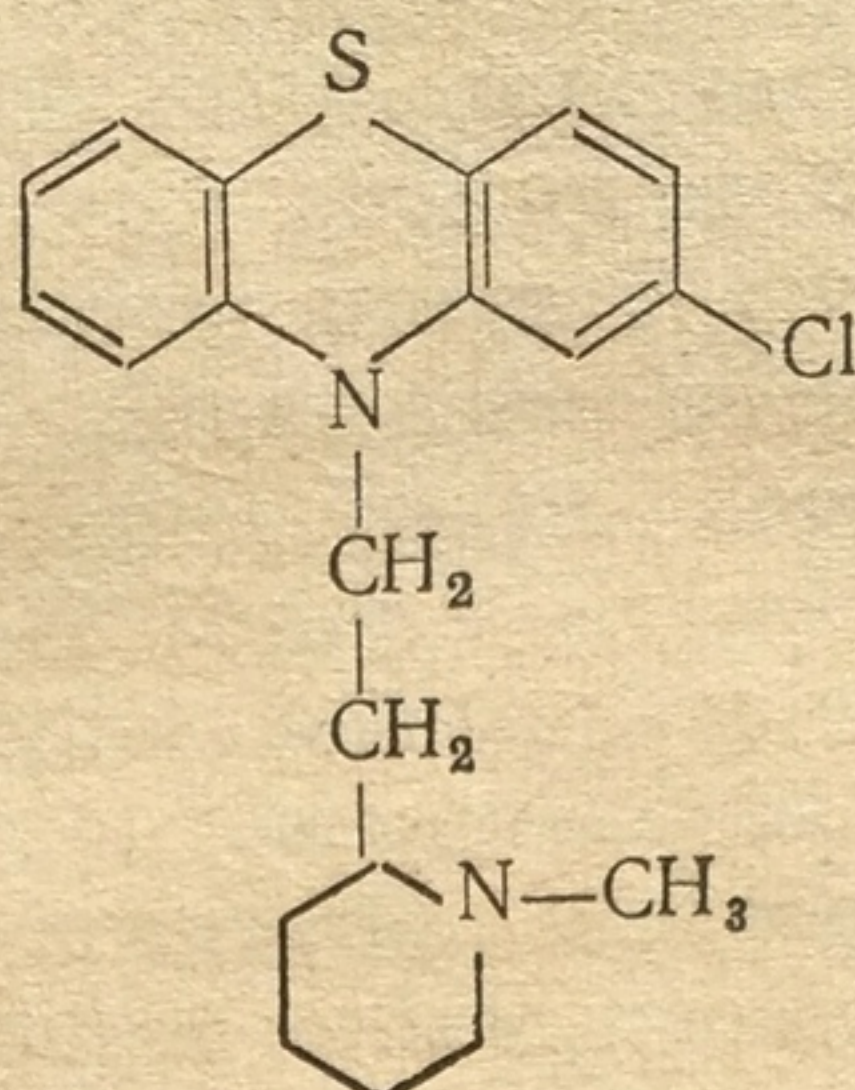


нение IV) сохраняет активность в пределах, близких к активности аминазина.



(III)

(Аминазиновый индекс  $< 0,1$ )



(IV)

(Аминазиновый индекс  $= 0,6$ )

Правомерность такого сравнения вытекает из того, что в обоих случаях 3-углеродная цепь между азотом фенотиазина и азотом боковой цепи сохранена (Gordon e. a., 1963).

Различные варианты строения концевой части боковой цепи (R) 10-алкилпроизводных фенотиазина представлены в табл. 3.

Таблица 3

Вариации структуры боковой цепи некоторых  $\gamma$ -диалкиламиноалкильных производных фенотиазина

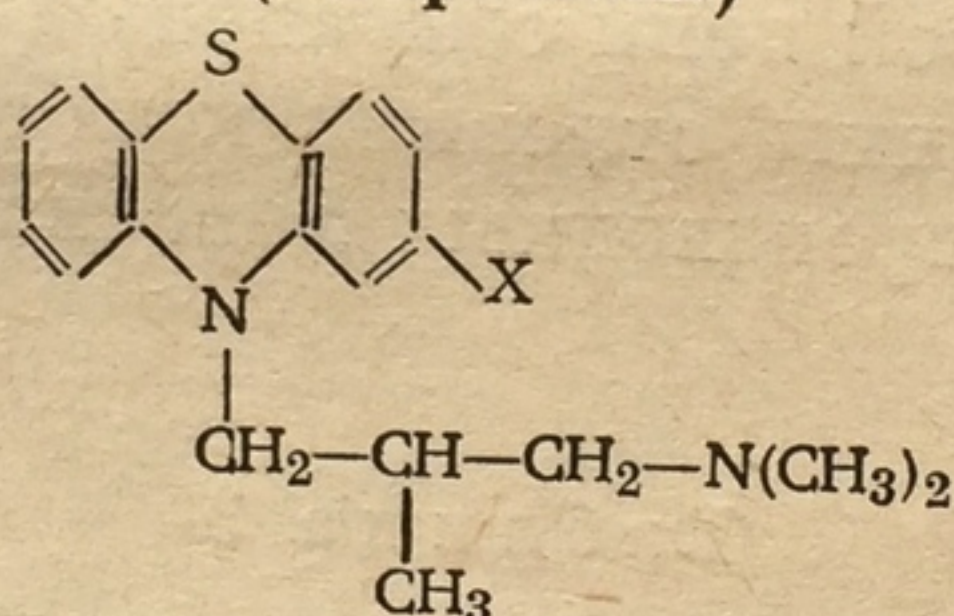
Строение боковой цепи R	Вещество	Аминазиновый индекс
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Аминазин	1,0
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Хлорпроэтазин	—
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{—} \text{—} \end{array} \text{—OH}$	—	—
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{—} \text{—} \end{array} \text{—CONH}_2$	—	—
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{—} \text{—} \end{array} \text{—N—CH}_3$	Прохлорперазин	3,0
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{—} \text{—} \end{array} \text{—N—CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	Перфеназин	10,0
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{—} \text{—} \end{array}$	—	0,7

<sup>1</sup> Отношение активности соединения к активности аминазина, принятой за 1.



В ряду соединений, приведенных в табл. 3, закономерности связи между строением и фармакологической активностью изучены достаточно подробно (Ю. И. Вихляев, 1958; К. С. Раевский, 1973; Tedeschi e. a., 1961; Gordon e. a., 1963). Установлено, в частности, что удлинение алкильных радикалов у третичного азота сопровождается снижением активности соединений. В зависимости от особенностей структуры боковой цепи (пропильная или изобутильная) различают две группы 10-замещенных фенотиазина, условно обозначаемые как группа промазина (см. табл. 2) и группа левомепромазина (табл. 4). По характеру основных нейротропных эффектов главные представители обеих групп имеют много общего. О препаратах первой группы уже говорилось в связи с обсуждением роли заместителя в положении 2 кольца фенотиазина.

Таблица 4  
Диалкиламиноизобутильные производные фенотиазина  
(мепразины)



Заместитель X	Международное название	Основные синонимы
H	Тримепразин	Алимемазин, терален
OCH <sub>3</sub>	Метотримепразин	Левомепромазин, тизерцин
CN	Циамепромазин	Цианатил, терциан
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Этилизобутразин	Сегретил
SCH <sub>3</sub>	Метиомепразин	—

Из числа изобутильных фенотиазиновых производных наиболее известен метотримепразин (левомепромазин). Особенностью психотропного действия левомепромазина является сочетание седативных свойств со своеобразным антидепрессивным эффектом (Sigwald e. a., 1956). Последующее изучение этого препарата не вполне подтвердило наличие у него антидепрессивного компонента и выявило ряд новых интересных свойств.

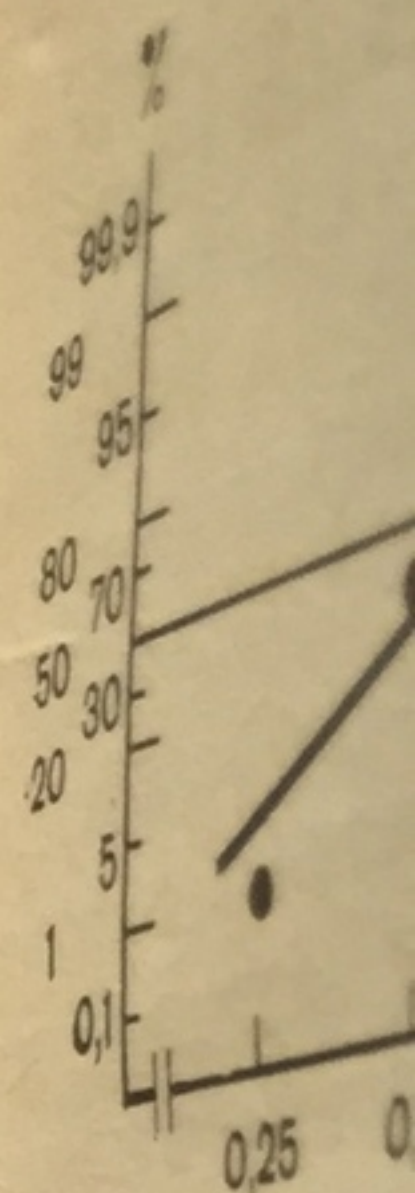


Рис. 5. Сравнительная оценка препаратов по потенцированию наркотического действия мышечной ткани.

При изучении фармакологического действия в сравнении с аллиметразолом соединение значительно усиливало наркотическое действие мышечной ткани (К. С. Раевский, 1973). Левомепромазин в 3 раза превосходит аллиметразол по способности потенцировать наркотическое действие. Результаты согласуются с данными Ламберта (Lambert, Revol, 1961) о левомепромазине, обладающем типом действия, близким к фенотиазинам. Фенотиазин усиливает двигательную активность, а при угнетении психики вызывает эффект фенамина. В настоящее время левомепромазин используется как препарат для лечения психозов и психопатий, маниакально-депрессивного синдрома, алкогольного делирия (Левомепромазин, 1971). Левомепромазин обладает медленным началом действия и длительным эффектом.



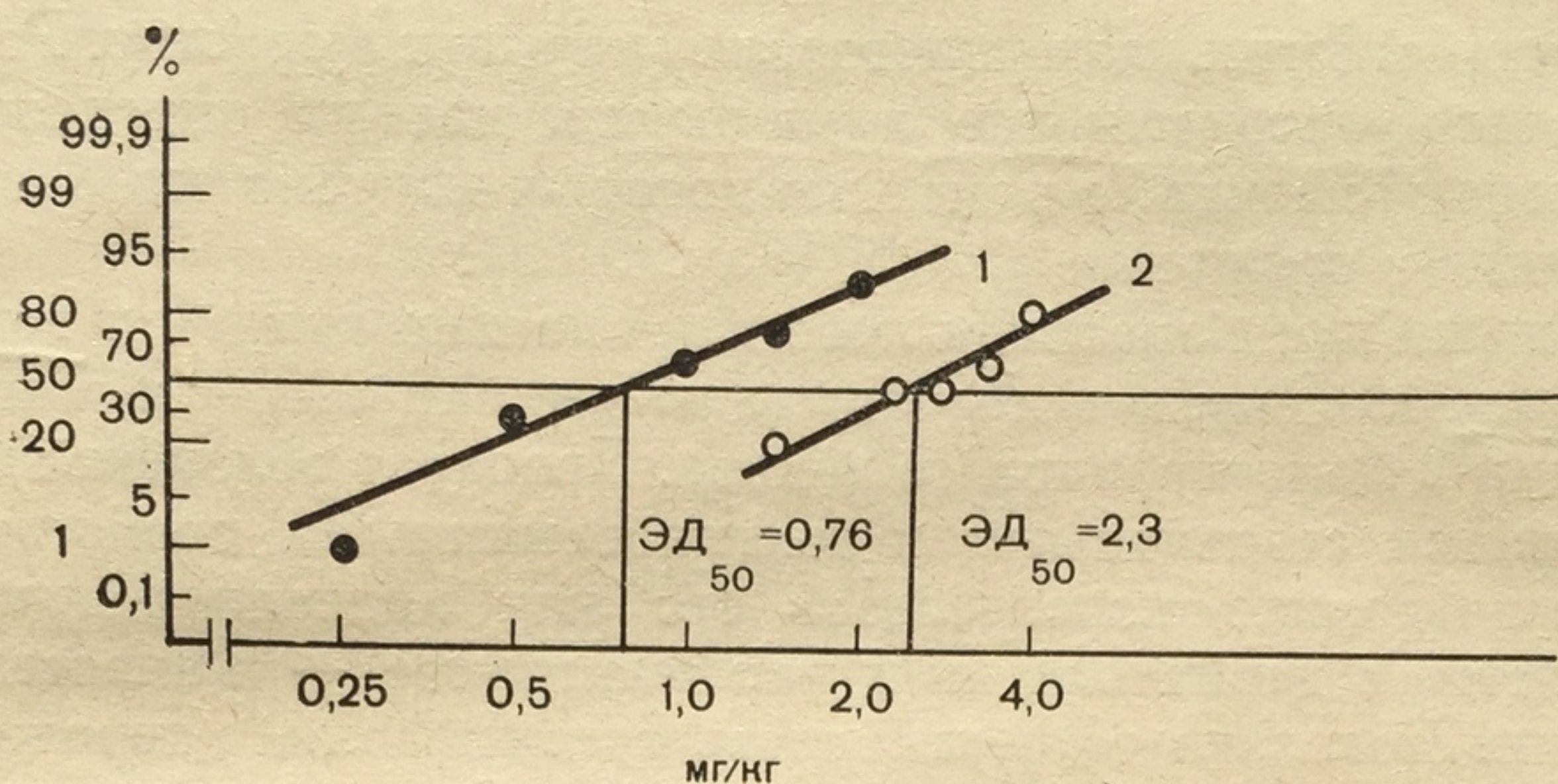


Рис. 5. Сравнительная активность левомепромазина и аминазина по потенцированию наркотического эффекта тиопентал-натрия у мышей:

1 — левомепромазин, 2 — аминазин. По оси абсцисс — доза (логарифмическая шкала), по оси ординат — эффект потенцирования (пробитная шкала).

При изучении фармакологических свойств левомепромазина в сравнении с аминазином обнаружено, что первое соединение значительно активнее второго по потенцированию наркотического эффекта тиопентал-натрия у белых мышей (К. С. Раевский, 1967). Из рис. 5 видно, что левомепромазин в 3 раза превосходит аминазин по способности потенцировать наркотическое действие барбитурата. Эти результаты согласуются с известным из клиники представлением о левомепромазине как о нейролептике седативного типа (Lambert, Revol, 1960). В отличие от аминазина и большинства других известных нейролептиков левомепромазин обладает отчетливым двухфазным влиянием на фенаминовую гиперактивность (ФГА): в малых дозах он усиливает двигательное возбуждение мышей, обусловленное фенамином, а при увеличении дозы полностью предупреждает эффект фенамина.

В настоящее время левомепромазин широко применяют в психиатрии как психоседативное средство с благоприятным влиянием на тревожно-депрессивный синдром. Этот препарат используют для лечения циркулярной шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, инволюционных и алкогольных психозов (Г. Я. Авруцкий, 1967; Л. Г. Эфендиева, 1971). Левомепромазин получил признание и в других областях медицины благодаря своеобразному болеутоляющему эффекту, по силе которого левомепромазин, по



мнению многих клиницистов, не уступает морфину. Разработаны чувствительные химические методы определения левомепромазина, с помощью которых изучено его распределение в организме (Afifi, Way, 1968).

Ближайшим аналогом левомепромазина является тримепразин, молекула которого не имеет заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца. Препарат обладает выраженными седативными и антигистаминными свойствами, что позволило использовать его как антиаллергическое средство в дерматологии и как седативное — в анестезиологии. Показана эффективность тримепразина (тералена) в терапии язвенной болезни, сочетающейся с астеноневротическими симптомами (В. А. Райский, В. Д. Розанова, 1970).  
К препаратам серии диметил-...

К препаратам серии диметиламиноизобутильных производных относятся также циапромазин. В его молекуле содержится цианогруппа в положении 2 фенотиазинового цикла. К этим же производным относятся этилизобутиразин (этильный радикал в положении 2) и метиомепразин — метилтиоаналог левомепромазина по положению 2. Циапромазин по своему психофармакологическому профилю близок к левомепромазину, в его действии преобладает выраженный седативный компонент. Он показан для лечения состояний тревоги, реактивной депрессии, психического напряжения в рамках неврозов. Отмечают положительное действие циапромазина при психопатических нарушениях поведения, расстройствах сна, алкогольном абстинентном синдроме. Интересно отметить, что препарат не обладает ни антипсихотическим, ни антидепрессивным действием (Delteil, 1972). Суточные дозы циапромазина колеблются от 15 до 200 мг, т. е. близки к дозам левомепромазина.

Другие препараты этой группы не получили широкого клинического применения, так как не имеют существенных преимуществ перед левомепромазином. Таким образом, группа мепразина, как по экспериментальным, так и по клиническим данным, обладает вполне определенным спектром нейролептического действия, главной особенностью которого является выраженный седативный, а возможно, и анальгетический компоненты.

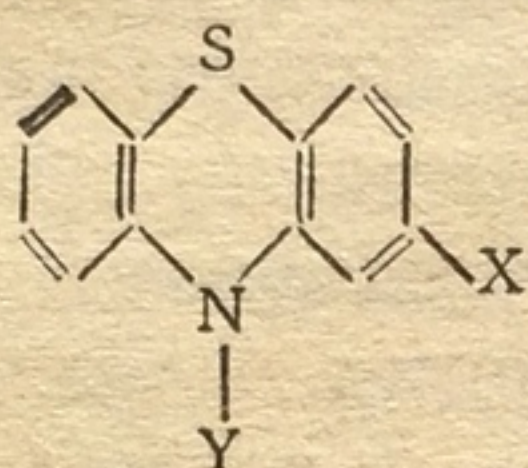
По предложению Lambert и Revol (1960), нейрорептики в зависимости от степени выраженности седативного компонента располагают по горизонтальной шкале, где представители группы триметепразина занимают крайнее левое положение.



Пиперидиновая группа производных фенотиазина (табл. 5) состоит из подгруппы ридазинов, к которым относятся ридазин, мепазин, тиоридазин, и недавно появившейся подгруппы соединений, имеющих на конце боковой цепи молекулы гидроксильный радикал. Последнее делает возможным получать на их основе эфиры с пролонгирующим эффектом.

Таблица 5

Пиперидилалкильные производные фенотиазина (пиперидины)



Y	X	Международное название	Основные синонимы
$\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{N}(\text{CH}_3)$	H	Мепазин	Пакатал
$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{N}(\text{CH}_3)$	Cl	Пиперидинохлорфенотиазин	Ридазин
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{N}(\text{CH}_3)$	$\text{SCH}_3$	Тиоридазин	Меллерил, соннапакс
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_4) - \text{OH}$	CN	Проперидиазин	Неулептил
$-\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_4) - \text{OH}$	$\text{OCH}_3$	—	Лемприл
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_4) - \text{CONH}_2$	Cl	Пипамазин	Морнидин
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_4) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$	$\text{SO}_2(\text{CH}_3)_2$	Пипотиазин Пипотиазин-ундецилат (пальмитат)	—

Первым представителем пиперидиновых нейролептиков был мепазин (1954), не нашедший широкого использования ввиду слабого антипсихотического действия. Вслед



за этим появились сообщения о другом активном производном — тиоридазине (меллерице). Это соединение, по экспериментальным данным, обладает своеобразным нейротропным «спектром», в частности сочетает нейролептический эффект с некоторыми свойствами транквилизаторов (Taeschler, Cerletti, 1958; Swinyard e. a., 1959). Благодаря особенностям своего психофармакологического спектра («социализирующий» эффект у больных) тиоридазин применяют для лечения душевных заболеваний (С. Г. Зайцев, 1970; М. И. Фотьянов, 1970; Delay e. a., 1959; Friedman, 1967, и др.). Тиоридазин отличается от мепазина не только иным характером присоединения пиперидинового радикала и боковой цепи молекулы фенотиазина, но и наличием метилтиогруппы в положении 2 фенотиазинового кольца (молекула мепазина в этом положении не имеет радикала). Обе особенности и определяют, по-видимому, своеобразие нейрофармакологического профиля тиоридазина.

Из других пиперидиновых производных в последние годы привлекает к себе внимание проперициазин, отличающийся от тиоридазина двумя особенностями строения: наличием цианогруппы в положении 2 фенотиазинового кольца и иным характером присоединения пиперидинового радикала к боковой цепи молекулы. Как и тиоридазин, этот препарат применяют в современной психофармакологии. Клиническое изучение проперициазина показало, что он благоприятно влияет на больных с нарушенным поведением, обладает своеобразным «социализирующим» эффектом, проявляющимся, в частности, при лечении детей и подростков, страдающих шизофренией (А. Г. Большаков, 1970; Zapletalek e. a., 1970).

По структуре к проперициазину близок препарат пипазин. В его молекуле находятся в положении 2 атом хлора и 4-карбоксамидопиперидиновый радикал в боковой цепи (см. табл. 5).

Одним из новых соединений этого ряда является лемприл, сочетающий в себе черты структурного и фармакологического сходства с проперициaziном с одной стороны и с левомепромазином — с другой (Julou e. a., 1966). Сходство этого соединения с левомепромазином состоит в наличии метокси-группы в положении 2 фенотиазинового цикла и метильной группы у С2 боковой цепи. По некоторым показателям центрального действия (угнетение условных рефлексов, подавление двигательной активности) препарат несколько превосходит левомепромазин, сильнее выражен



противорвотный эффект. В психиатрии лемприл впервые применили Delay с соавторами (1969).

К пиперидиновым производным фенотиазина относится пипотиазин, имеющий в положении 2 диметилсульфамидную группу и в этом отношении сходный с тиопроперазином. Препарат выпущен как в обычной, так и в пролонгированной форме. Его фармакологические свойства изучили Julou с соавторами (1973). Пипотиазин уступает флуфеназину по выраженности седативного эффекта, но превосходит по этому показателю тиопроперазин. По ряду признаков нейролептического действия (каталепсии, угнетению апоморфиновой и амфетаминовой стереотипии) пипотиазин сходен с тиопроперазином, уступая последнему по активности. Антиэметические эффекты обоих препаратов проявлялись в одном и том же диапазоне доз. По влиянию на сердечно-сосудистую систему и вегетативные функции пипотиазин близок к аминазину. Известны две пролонгированные формы пипотиазина — ундециловый и пальмитиновый эфиры. По показателям стереотипии у крыс и апоморфиновой рвоты у собак нейролептический эффект однократного введения обоих эфиров пипотиазина сохраняется в течение 14—42 дней. Пролонгирование эффекта объясняется постоянным ферментативным гидролизом эфирной связи и медленным высвобождением пипотиазина-основания.

Клинические наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности препарата у больных хронической шизофренией, в том числе безуспешно лечившихся различными методами (включая лоботомию и электросудорожную терапию) по поводу параноидной, гебефренической, кататонической форм шизофрении (Gerlach e. a., 1973). Среди побочных явлений отмечены экстрапирамидные нарушения, бессонница, эпилептиформный припадок. По другим данным, нейролептик оказывает благоприятное влияние на апатичных, беспокойных и агрессивных параноидных больных. Влияние на бред выражено сильнее, чем на галлюцинации (Nakola, 1973). Эффективная доза пипотиазина-пальмитата составляет от 50 до 250 мг каждые 3—5 нед.

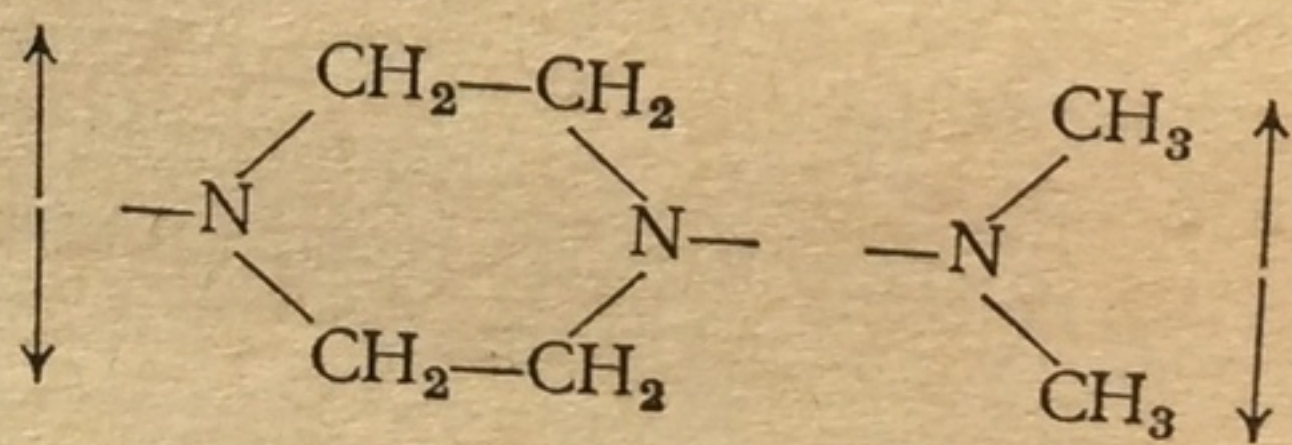
Одновременно с изучением пиперидиновой группы нейролептиков ведутся интенсивные исследования по синтезу и фармакологическому анализу новых алкилпиперазиновых производных фенотиазина. Появление пиперазиновой группы фенотиазиновых производных явилось значительным шагом вперед в терапии душевных заболеваний, так как



эти препараты по своей эффективности превосходят известные ранее нейролептики (Г. Я. Авруцкий, 1964; В. В. Закусов, 1964, 1973).

Первое сообщение о новом активном нейролептике из этой группы — прохлорперазине — появилось в 1956 г. (Ducro, Koetschet). Вскоре был получен ряд других производных, в том числе перфеназин. По структуре боковой цепи молекулы такие соединения значительно отличаются от аминазина, хотя классическая трехуглеродная цепочка между азотом фенотиазина и азотом пиперазинового кольца сохранена. Вместе с тем, пиперазиновый цикл по структуре ближе к диэтиламино-радикалу, чем к диметиламино-группе, которая, как известно, обеспечивает более высокую активность аминазина по сравнению с его диэтиламинопропильным аналогом. Прохлорперазин, однако, оказался значительно активнее аминазина, еще более активным был перфеназин — соединение, в котором в качестве заместителя при втором азоте пиперазинового цикла была  $\beta$ -оксипропильная группа.

Как показало изучение зависимости между структурой и активностью в данном ряду, в строении концевой части боковой цепи возможны различные вариации при условии сохранения пиперазинилпропильного остатка (Gordon e. a., 1963). Так, удлинение цепи путем введения п-аминофенил-этильного радикала дает соединение с достаточно высоким аминазиновым индексом, причем  $\text{NH}_2$ -группа в п-положении увеличивает активность. С другой стороны, введение метильного радикала непосредственно в пиперазиновый цикл влечет за собой снижение активности. На этом основании авторы высказывают гипотезу, согласно которой не длина, а ширина концевой части боковой цепи является лимитирующим фактором, определяющим возможность соприкосновения вещества с поверхностью рецептора. Поскольку в кольце пиперазина метильные группы фиксированы в отличие от свободно вращающихся метильных групп хлорпромазина:



«эффективная ширина» этой части молекулы (показанная стрелками) в первом случае оказывается меньшей, что



обеспечивает лучшее соприкосновение с поверхностью рецептора, который представляется в виде узкой щели. На этом основании можно объяснить уменьшение активности при введении заместителей по углероду в кольцо пиперазина (Gordon, 1967).

Наиболее активными соединениями пиперазиновой группы оказались  $\beta$ -оксиэтильное производное — перфеназин (Rosenkilde, Govier, 1957; Slabok e. a., 1959) и синтезированные трифторметильные аналоги прохлорперазина и перфеназина, получившие известность под названием трифлуоперазина (стелазина) и флуфеназина (проликсина). Синтез этих соединений, по абсолютной активности превосходящих все известные ранее фенотиазины, был осуществлен по аналогии с синтезом трифлупромазина (Yale e. a., 1957; Craig e. a., 1957; Yale, Sowinski, 1960).

Приблизительно в то же время во Франции был получен аналог прохлорперазина, несущий в положении 2 фенотиазина вместо атома хлора диметиламиносульфамидную группу — тиопроперазин, или мажептил. Препарат оказался высокоактивным нейролептиком как по экспериментальным, так и по клиническим данным (Р. А. Наджаров, 1962; Delay e. a., 1959). Были синтезированы также аналоги прохлорперазина и перфеназина, имеющие различные заместители в положении 2 фенотиазина: алкил-, алкилтио-, ацил-производные с разной длиной углеродной цепочки и некоторые другие, частично уже рассмотренные выше (Wirth e. a., 1958; Gordon e. a., 1963).

В структуре боковой цепи также были сделаны некоторые модификации, в частности получены простые и сложные эфиры на основе перфеназина (тиопропазат, метофеназин) или его изобутильного аналога (диксиразин). При этом выяснилось, что тиопропазат и метофеназин близки по активности к перфеназину, а введение дополнительного метильного радикала у С2 боковой цепи резко снижает активность (диксиразин).

Строение и основные синонимы главных представителей пиперазиновой группы нейролептиков приведены в табл. 6.

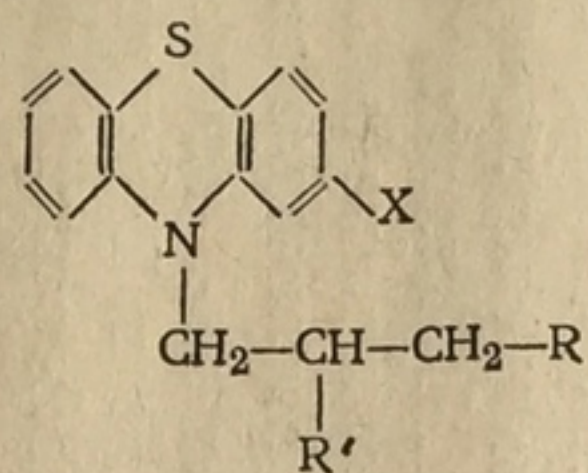
Фармакологические свойства пиперазиновых производных и некоторые закономерности связи между строением и действием в этом ряду соединений хорошо изучены и описаны в литературе (Ю. И. Вихляев, 1965; В. В. Закусов, 1973; К. С. Раевский, 1973; Tedeschi e. a., 1961, и др.).

В Советском Союзе основные представители пиперазиновой группы фенотиазинов были синтезированы (С. В. Жу-



Таблица 6

Пиперазиновые производные фенотиазина (перазины и феназины)



R,	R' = H	X	Международное название	Основные синонимы
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-CH_3$		H	Перазин	Таксилан
»		Cl	Прохлорперазин	Метеразин, компазин
»		CF <sub>3</sub>	Трифлуоперазин	Трифтазин, стелазин
»		SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Тиэтилперазин	Торекан
»		SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Тиопроперазин	Сульфеназин, мажептил
»		COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Бутирилперазин	Рандолектит
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-CH_2-CH_2-OH$		Cl	Перфеназин	Этаперазин, трилафон
»		H	Феназин	Фторфеназин,
»		CF <sub>3</sub>	Флуфеназин	проликсин, лиоген
»		COCH <sub>3</sub>	Ацетофеназин	Тиндал
»		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Карфеназин	Пронетазин
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-(CH_2)_2-OCOCH_3$		Cl	Тиопропазат	Дартал

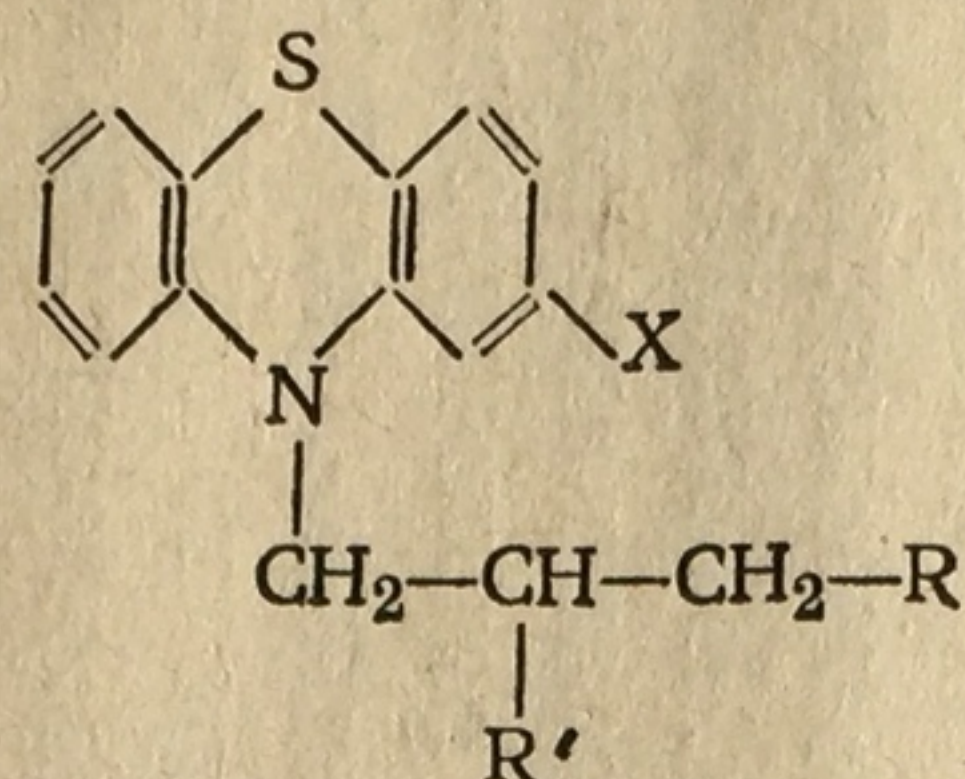
24-2

$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-(CH_2)_2-O-$ 	Cl	Метофеназин	Френолон
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-(CH_2)_2-O-$ 	CF <sub>3</sub>	Флуфеназин-энантат	Модитен энантат
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-(CH_2)_2-O-$ 	CF <sub>3</sub>	Флуфеназин-деканат	Модекат
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-CH_2-CH_2-OH$	CF <sub>3</sub>		Пасаден
$-N<\text{C}_6\text{H}_4>N-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH, R' = CH_3$	H	Диксиразин	Эзукос

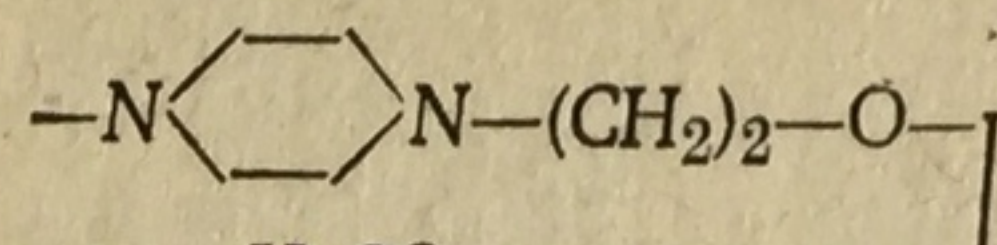


Таблица 6

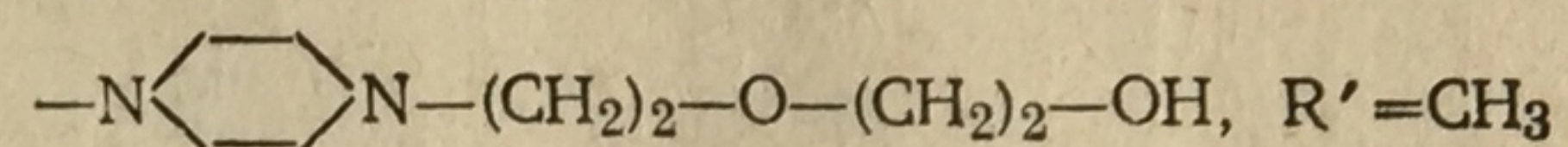
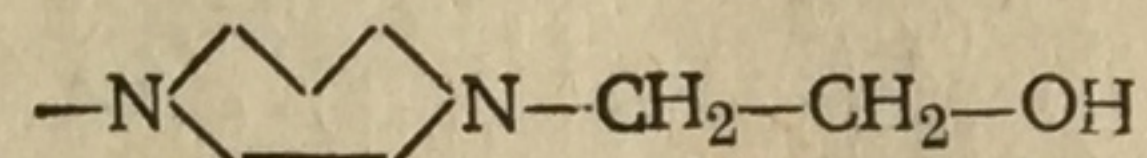
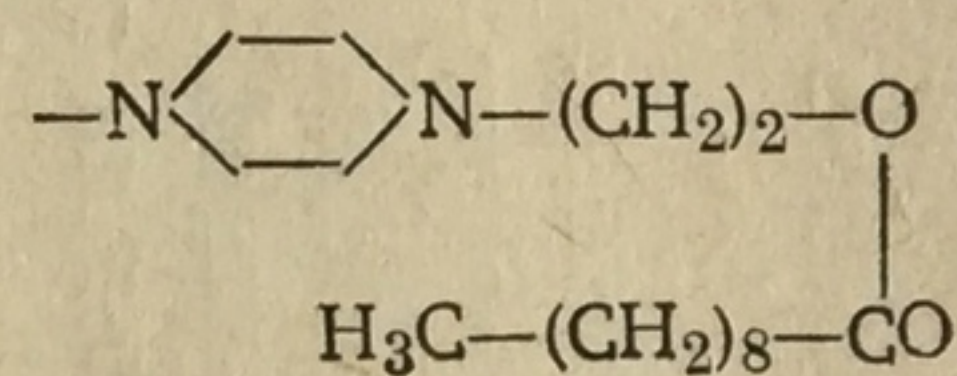
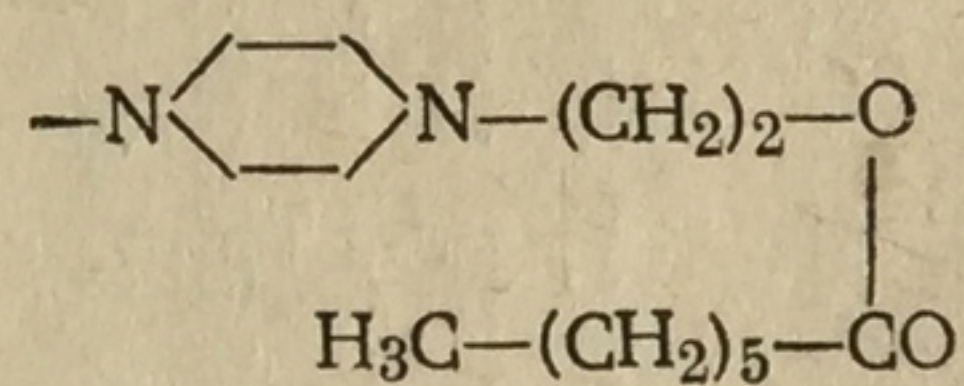
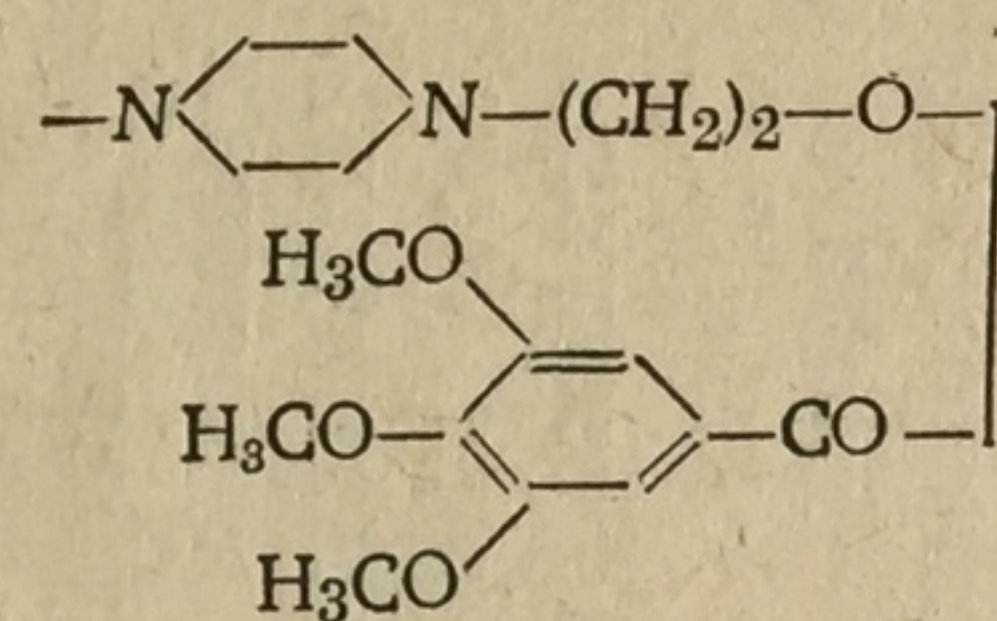
Пиперазиновые производные фенотиазина (перазины и феназины)



R,	R' = H	X	Международное название	Основные синонимы
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$		H	Перазин	Таксилан
»		Cl	Прохлорперазин	Метеразин, компазин
»		CF <sub>3</sub>	Трифлуоперазин	Трифтазин, стелазин
»		SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Тиэтилперазин	Торекан
»		SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Тиопроперазин	Сульфеназин, мажептил
»		COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Бутирилперазин	Рандолектил
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		Cl	Перфеназин	Этаперазин, трилафон
»		H	Феназин	
»		CF <sub>3</sub>	Флуфеназин	Фторфеназин, проликсин, лиоген
»		COCH <sub>3</sub>	Ацетофеназин	Тиндал
»		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Карфеназин	Пронетазин
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCOCH}_3$		Cl	Тиопропазат	Дартал







Cl

Метофеназин

Френолон

CF<sub>3</sub>

Флуфеназин-энантат

Модитен энантат

CF<sub>3</sub>

Флуфеназин-деканат

Модекат

CF<sub>3</sub>

Пасаден

H

Диксиразин

Эзукос



равлев, 1973) и изучены в Институте фармакологии АМН СССР (Ю. И. Вихляев, 1958; У. Б. Закиров, 1961; Б. И. Любимов, 1961; Б. И. Любимов, К. С. Раевский, 1962; К. С. Раевский и др., 1964; Ю. В. Буров, 1965; М. Ф. Рунова, 1965; Б. И. Любимов и др., 1971, и др.).

Как видно из табл. 6, среди пиперазиновых производных фенотиазина можно выделить две группы, отличающиеся заместителем R у основного атома азота пиперазинового кольца. Родоначальниками этих групп соединений служат перазин (метилпиперазинильное производное) и феназин, имеющий на конце  $\beta$ -оксиэтильную группу. Последнее оказалось принципиально важным, так как дало возможность получить простые и сложные эфиры на основе аналогов феназина. Наибольшее значение имеют сложные эфиры флуфеназина и энантовой или декановой кислот — высоколипофильные соединения, приготовленные в виде масляных растворов для внутримышечного введения.

Фармакологическими исследованиями было показано, что процесс гидролиза флуфеназина-депо в организме происходит с большим постоянством, при этом образуется флуфеназин-основание и его метаболит флуфеназин-сульфоксид. В мозге животных обнаруживается только свободный флуфеназин (Ebert, Hess, 1965). Главная особенность препаратов этого типа — большая продолжительность действия: после одной инъекции эффект флуфеназин-энантата длится около 2 нед, а флуфеназина-деканата — 1 мес. Это свойство было с успехом использовано для лечения психически больных, находящихся на поддерживающей (в том числе амбулаторной) терапии. Известно, что значительное число таких пациентов отказывается от регулярного приема лекарств, что влечет за собой обострение психопатологической симптоматики и рецидив заболевания, необходимость повторной госпитализации.

Применение флуфеназина-депо, особенно в виде деканата, по наблюдениям многих клиницистов, оказалось весьма эффективным, обеспечивало стойкий антипсихотический эффект у большинства больных, не требовало стационарного содержания пациентов (Kurland, Richardson, 1966).

Многие исследователи отмечают высокую эффективность пролонгированного флуфеназина при тяжелых формах шизофрении с длительным бредовым и галлюцинаторным синдромом у больных с большой давностью заболевания (Е. Я. Лившиц, 1973). Одним из главных достоинств про-

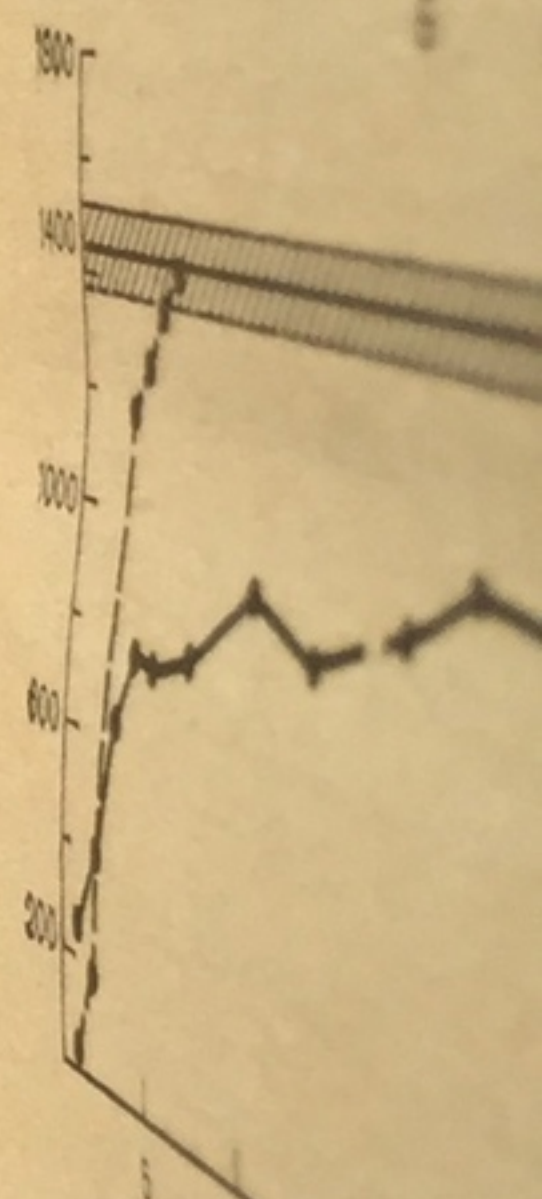
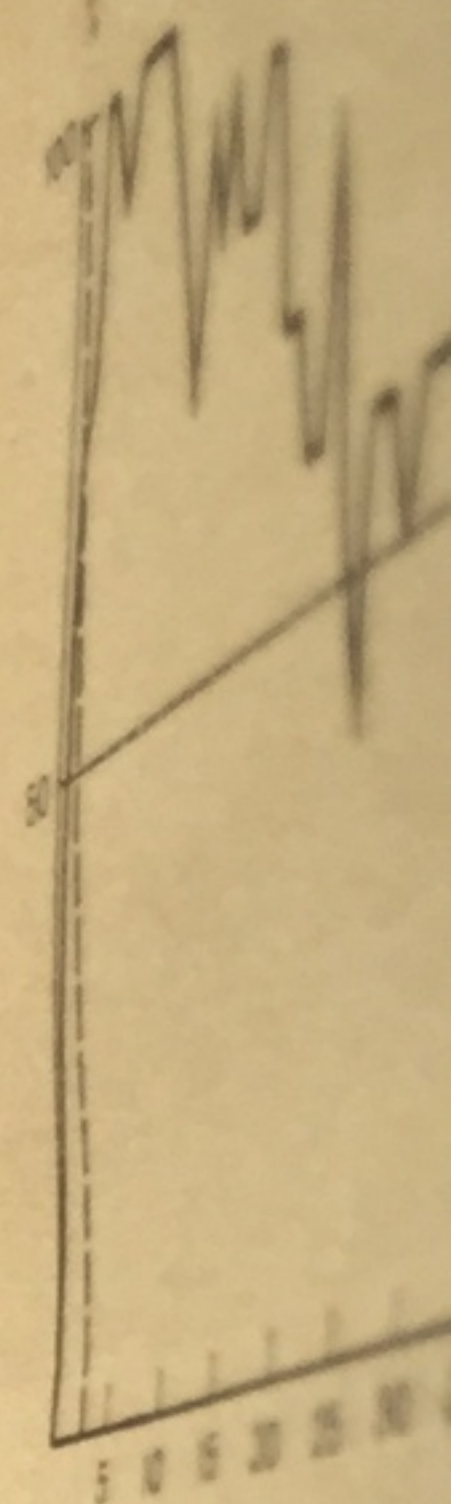


Рис. 6. Нейролептический эффект флуфеназина (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
А — усредненный эффект флуфеназина-деканата (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
Б — усредненный эффект флуфеназина-энантата (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
В — усредненный эффект флуфеназина-основания (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
Г — усредненный эффект флуфеназина-сульфоксида (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
Д — усредненный эффект флуфеназина-деканата (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
Е — усредненный эффект флуфеназина-энантата (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
Ж — усредненный эффект флуфеназина-основания (по Ю. И. Любимов и др., 1975).  
З — усредненный эффект флуфеназина-сульфоксида (по Ю. И. Любимов и др., 1975).



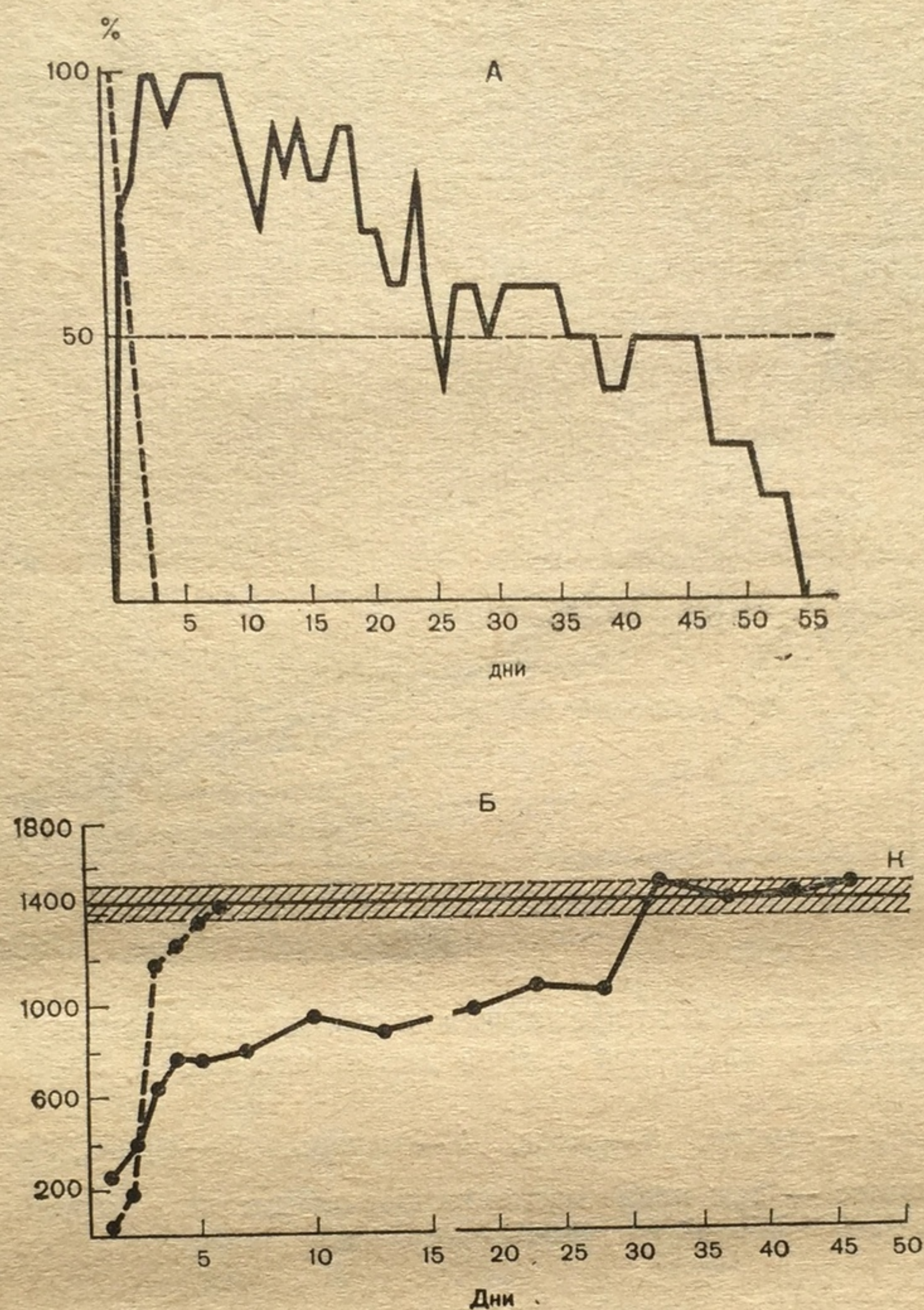


Рис. 6. Нейролептический эффект фторфеназина-депо (Б. И. Любимов и др., 1975).

А — условный рефлекс избегания (по оси ординат — угнетение, %); Б — антагонизм с фенамином (К — контроль) (по оси ординат — ФГА, число пробежек за 1 ч). По оси абсцисс — дни после введения вещества.

лонгированных нейролептиков являются удобство и надежность поддерживающей терапии, вследствие чего рецидивы наблюдаются в 10 раз реже, чем у больных, получавших обычные нейролептики (Lambert, Midenet, 1973). Число рецидивов за год при применении депо-нейролептиков составило 5% по сравнению с 50% в случае, когда лечение проводилось обычными нейролептиками (Imlah, Murphy, 1973). Побочные эффекты при применении депо-препаратов, главным образом экстрапирамидные симптомы, как правило, наблюдаются реже, чем при использовании обычных нейролептиков. В отдельных случаях описаны опасные симптомы передозировки, возникшие в процессе дли-



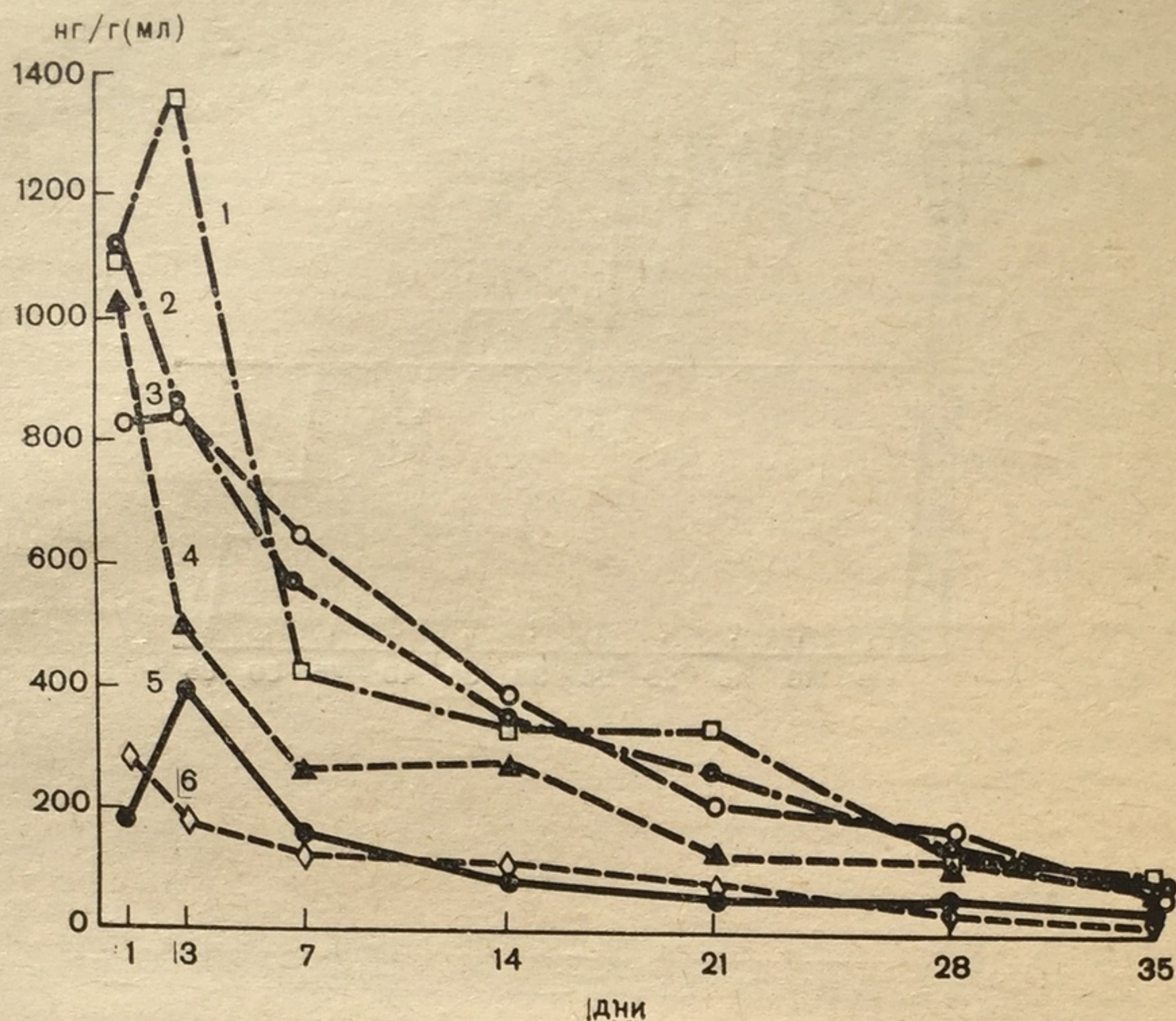


Рис. 7. Содержание фторфеназина в крови и органах крыс после его однократного введения в виде деканата (Б. И. Любимов и др., 1975).

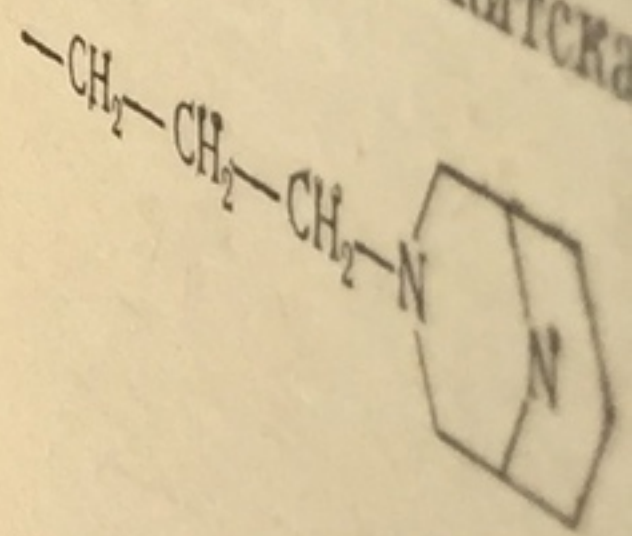
1 — почки, 2 — сердце, 3 — мозг, 4 — печень, 5 — кровь, 6 — жировая ткань.  
По оси абсцисс — дни после введения препарата; по оси ординат — концентрация препарата, нг/мл крови, нг/г ткани.

тельной терапии депо-нейролептиками: тяжелые экстрапиримидные нарушения и злокачественная гипертермия (Lambert, Midenet, 1973).

Принимая во внимание важное практическое значение пролонгированных нейролептиков, в Институте фармакологии АМН СССР А. Н. Гриценко был осуществлен синтез фторфеназина-деканата и изучены его фармакологические свойства (Б. И. Любимов и др., 1975). Фторфеназин-депо угнетал условный рефлекс избегания у крыс в течение 25—30 дней после однократного внутримышечного введения. Несколько менее продолжительным было влияние нейролептика на ФГА (рис. 6). Нейротропный эффект фторфеназина-деканата коррелировал с уровнем препарата в крови животных (рис. 7).

В клинических условиях флуфеназин-деканат в дозе 25 мг (1 мл масляного раствора) обеспечивает стойкий нейролептический эффект в течение 15—35 дней. Продолжительность действия флуфеназина-энантата несколько

меньше. Интересно отметить, что на 1 день оказывается значительное применение обычного препарата, доза которого составляет около 40 мг. Из других пиперазиновых наиболее важными с клинической точки зрения являются трифтазин, который лечит 40% нейролептической терапии (Гриценко, 1970; Laska e. a., 1973), и синтезированный в 1963 г. депо-фармакологии АМН СССР. В структуре к трифтазину, отнесены активные психофармакологические вещества. В ментальном данным, тиопроперазин является производным фенотиазина, обладающим каталептогенным эффектом, дающее действие амфетамина и условный рефлекс избегания. В последние годы широкое распространение получили исследования (фармакологические, нейрохимические) механизма действия пиперазиновых производных. В поисках новых более активных веществ проводятся попытки модифицирования пиперазинового кольца. Определенный интерес представляют азобиперидиновые производные (Singarella e. a., 1967); VI (Б. А. Медведев, Е. С. Никитский).

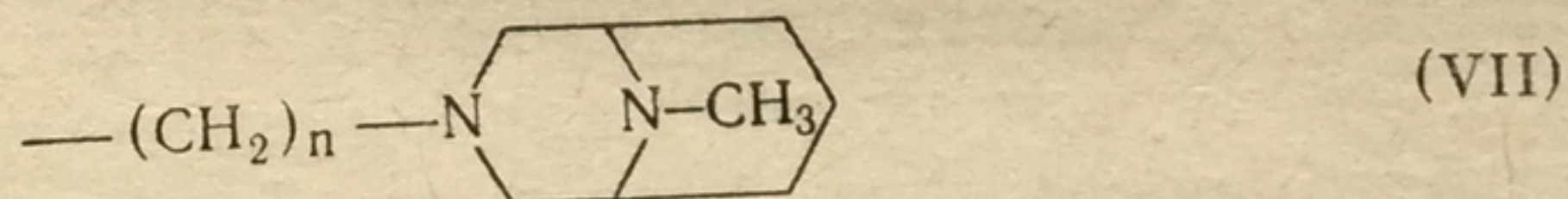
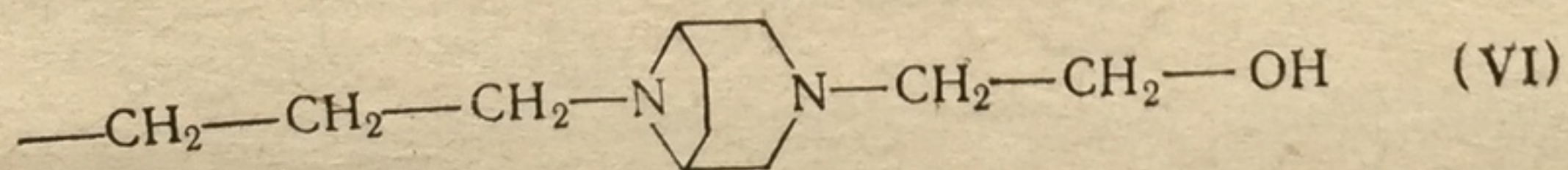
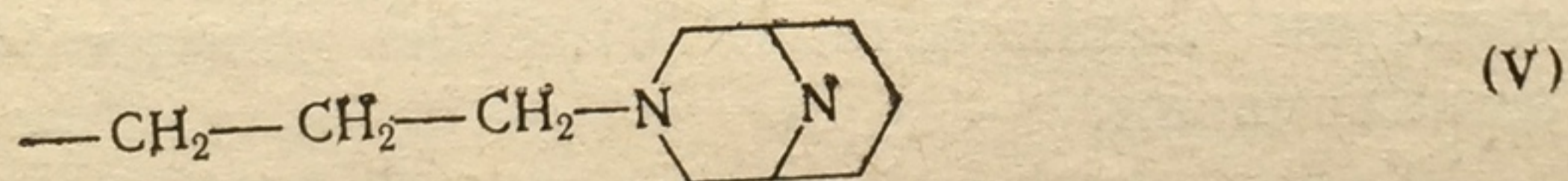




меньше. Интересно отметить, что указанная доза в расчете на 1 день оказывается значительно меньшей, чем в случае применения обычного препарата, средняя терапевтическая доза которого составляет около 20 мг в сутки.

Из других пиперазиновых производных фенотиазина наиболее важными с клинической точки зрения являются трифтазин, которым лечат 40—60% больных, подлежащих нейролептической терапии (Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, 1970; Laska e. a., 1973), и тиопроперазин. Трифтазин, синтезированный в 1963 г., детально изучен в Институте фармакологии АМН СССР. Тиопроперазин, близкий по структуре к трифтазину, относится к числу наиболее активных психофармакологических средств. По экспериментальным данным, тиопроперазин близок к другим пиперазиновым производным фенотиазина: проявляет выраженный каталептогенный эффект, предупреждает возбуждающее действие амфетамина и апоморфина, угнетает условный рефлекс избегания. Вещества этой группы получили широкое распространение в экспериментальных исследованиях (фармакологических, физиологических и нейрохимических) механизма нейролептического эффекта.

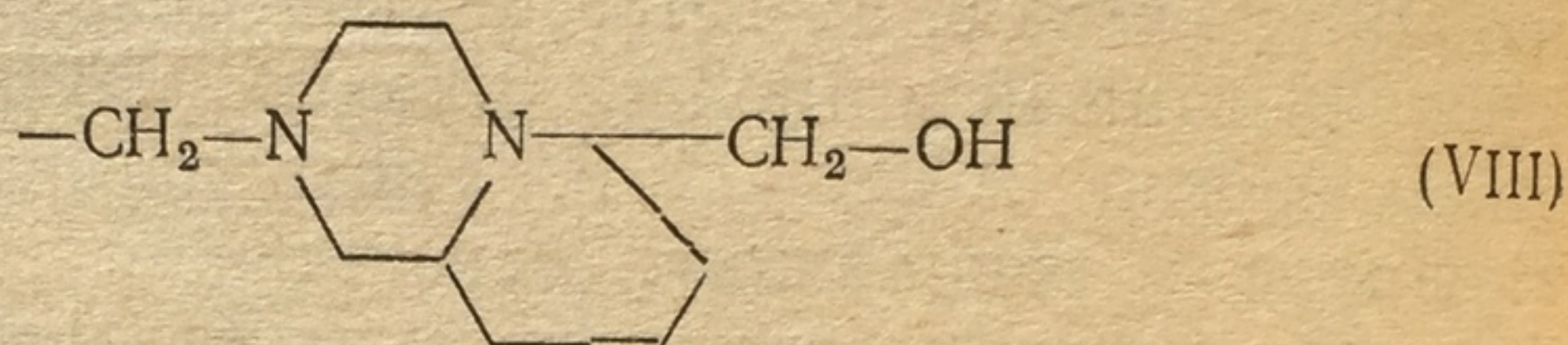
В поисках новых более активных препаратов предпринимаются попытки модифицировать структуру пиперазинового кольца. Определенный интерес в этом плане представляют азабициклические производные типа V (Gordon, 1967); VI (Cingarella e. a., 1969) и VII ( $n=2, 3, 4$ ) (Б. А. Медведев, Е. С. Никитская, 1970).



Наиболее активным оказалось производное 2-трифторметилфенотиазина с боковой цепью, в которой вместо пиперазина имеется остаток 3,8-диазабицикло-(3,2,1)-окта-

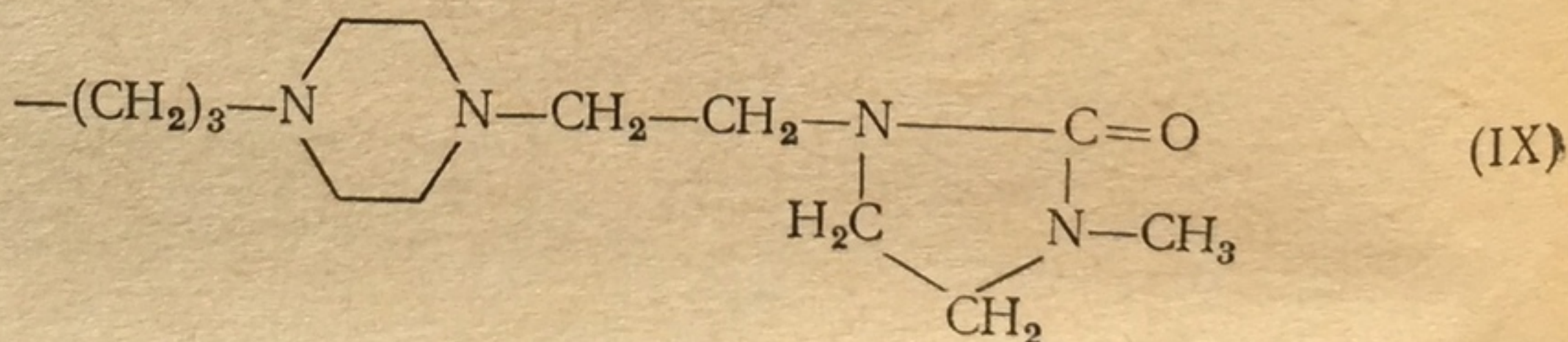


на (VI). Основываясь на том, что по активности это соединение в 3—6 раз превосходит аминазин, можно полагать, что оно все же уступает наиболее активным из известных нейролептиков. Есть сообщения о синтезе и высокой нейротропной активности диазабициклических производных иной структуры (Casagrande e. a., 1971). Боковая цепь таких соединений включает диазабициклодекан и некоторые его вариации (VIII):



Наиболее активное соединение можно рассматривать как аналог флуфеназина, у которого одно метиленовое звено концевой  $\beta$ -оксиэтильной группы заключено в бициклическую систему. К числу новых пиперазиновых нейролептиков можно отнести оксафлумазин — поливалентный препарат с быстро наступающим эффектом. Побочные явления от его применения: экстрапирамидные и нейровегетативные расстройства, бессонница (Villeneuve e. a., 1972).

Продолжаются попытки получить новые активные нейролептики за счет «утяжеления» концевой части боковой цепи молекулы. Так, путем замены гидроксильной группы перфенезина на метилимидазолидон (IX) или оксазолидон синтезированы соединения, превосходящие по активности перфеназин (Lenke e. a., 1970). Одно из этих соединений — имиклопазин.



Таким образом, в группу пиперазиновых производных фенотиазина к настоящему времени входит более 15 препаратов. Эта группа продолжает пополняться новыми производными с усложненной структурой боковой цепи. Синтез новых производных фенотиазина помимо утилитарной задачи получения активных нейролептиков представляет и теоретический интерес в плане изучения структуры рецептора, поскольку бициклические соединения в отличие от



известных ранее пиперазиновых производных имеют более сложную пространственную конфигурацию молекулы.

Наряду с синтезом новых 2- и 10-замещенных фенотиазина уже сравнительно давно предпринимались попытки получить активные психоседативные вещества иной, нефенотиазиновой структуры. Задача заключалась в том, чтобы основываясь на закономерностях связи между строением и активностью веществ, установленных в ряду фенотиазина, найти новые классы соединений, которые бы явились носителями антипсихотической активности. В конце 50-х годов появились сообщения о психотропной активности производных тиоксанта и аминобутирофенона.

### Тиоксантены

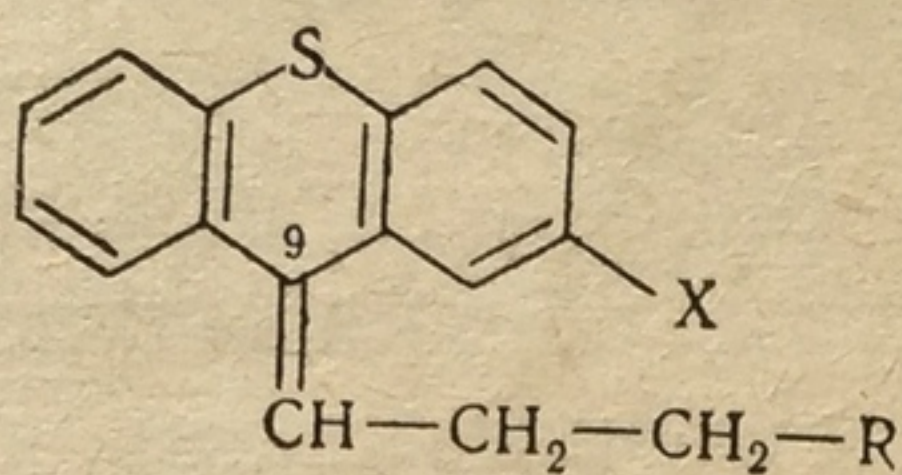
Первая попытка замены фенотиазинового ядра другим сходным по строению гетероциклом при сохранении структуры боковой цепи и заместителя в положении 2 была сделана в 1958 г. (Petersen e. a., 1958). Замена атома азота в фенотиазиновом кольце на метиленовую группу создала новый класс нейролептиков — производные тиоксанта. Вскоре синтезировали значительное число таких соединений, являющихся аналогами известных фенотиазиновых производных. Клиническое изучение первого из этих препаратов — хлорпротиксена (тарактана) — началось в 1959 г. сначала в скандинавских, а позднее и в других странах (Remvig, Sonne, 1961). Препарат оказался эффективным при галлюцинаторно-бредовой и периодической формах шизофрении, особенно с преобладанием аффективных расстройств (В. К. Каубиш, 1961). Общегнетательный эффект выражен у хлорпротиксена меньше, чем у аминазина. Это позволяет избежать его отрицательного влияния на депрессивные состояния у больных (Г. Я. Авруцкий, 1964).

Основные представители тиоксантенов, применяющихся в клинике, приведены в табл. 7.

Как показало изучение связи между строением и действием 66 производных тиоксанта, существенным для проявления активности этих соединений является наличие двойной связи между С9 трициклической системы и пропильной боковой цепью молекулы, поскольку известно, что у соединений с ненасыщенной связью распределение электронов подобно таковому у соответствующих фенотиазинов (Petersen e. a., 1958; Nielsen e. a., 1962). Было показано,



Таблица 7  
Нейролептики группы тиоксанта



R	X	Международное название	Основные синонимы
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl	Хлорпротиксен	Тарактан, труксал
$-\text{N} \langle \text{---} \rangle \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	Cl	Клопентиксол	Сординол
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CF}_3$	—	SKF — 10.812
$-\text{N} \langle \text{---} \rangle \text{N}-\text{CH}_3$	$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$	Тиотиксен	Наван
$-\text{N} \langle \text{---} \rangle \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{CF}_3$	Флупентиксол	Флуанксол
$-\text{N} \langle \text{---} \rangle \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}$	$\text{CF}_3$	Флупентиксол-деканат	—

что замещение положения 2 в ядре тиоксанта галоидом, метокси-группой, ацильным или трифторметильным радикалом сопровождается возрастанием активности, однако только при условии сохранения двойной связи у C9.

Другая структурная особенность тиоксантеновых производных состоит в том, что наличие двух различных заместителей при атоме углерода с двойной связью обуславливает существование двух изомерных форм этих соединений (цис- и транс-изомеров). Нейротропный эффект транс-изомера оказался значительно выше (Nielsen e. a., 1962). Появилось сообщение о высокой нейротропной активности 9(3-аминопропил)-производных 2-сульфонамидо-тиоксанта, т. е. соединений насыщенного типа, которые по структуре заместителя в положении 2 ядра молекулы можно рассматривать как аналоги тиопроперазина (мажептила) или тиотиксена без двойной связи (Muren, Bloom, 1970).

По фармакологическому спектру тиоксантены близки к фенотиазиновым производным. В эксперименте на живот-



ных они вызывают все симптомы, характерные для нейролептиков: успокоение, понижение двигательной активности, угнетение условных рефлексов, антагонизм с амфетамином и апоморфином, усиление эффектов наркотических веществ и анальгетиков, каталепсию, понижение температуры тела. Как и следовало ожидать, наиболее выраженными седативными свойствами в этом ряду обладает аналог хлорпромазина — хлорпротиксен. По силе противорвотного действия хлорпротиксен соответствует аминазину, а клопентиксол — перфеназину. Таким образом, как по совокупности нейролептических свойств, так и по токсичности, тиоксантеновые производные не уступают соответствующим фенотиазинам. Хлорпротиксену в большей степени, чем аминазину, свойственны адрено- и серотининолитический эффекты наряду с умеренным холинолитическим и антигистаминным действием (Petersen, Nielsen, 1964).

Уже первый опыт клинического использования тиоксантенов показал их высокую эффективность при лечении психических заболеваний. При этом выяснилось, что отдельные производные обнаруживают большее сходство с соответствующими фенотиазинами, чем друг с другом (Remvig, Sonne, 1961; Gruneberg e. a., 1969). Хлорпротиксен, благодаря структурному сходству с аминазином, оказался нейролептиком седативного типа, эффективным преимущественно при аффективных расстройствах с ажитацией, страхами, тревогой, неглубокой депрессией. На галлюцинаторно-параноидную симптоматику этот препарат существенного влияния не оказывает (Г. М. Молчанов и др., 1968).

Из новых представителей этой группы нейролептиков заслуживают внимания тиотиксен (наван) — тиоксантеновый аналог тиопроперазина, обладающий высокой антипсихотической активностью при шизофрении (Fischer, 1973). Препарат устраняет галлюцинации, враждебность, эмоциональную и социальную отчужденность больных, способствуя восстановлению трудоспособности, реадaptации пациентов. Еще более активным является флупентиксол — аналог флуфеназина. По данным Nielsen с соавторами (1973), изучавших  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры флупентиксола в сравнении с клопентиксолом, хлорпротиксеном, флуфеназином и другими нейролептиками, стереоизомерия играет важную роль в реализации нейротропных эффектов флупентиксола ( $\alpha$ -изомер оказался активнее, чем  $\beta$ -изомер). По основным показателям нейролептического действия  $\alpha$ -изомер флу-



пентиксола соответствовал флуфеназину, превосходя последний по силе адреноблокирующего эффекта и способности вызывать птоз, но уступая по антиапоморфическому эффекту в отношении рвоты у собак. По угнетению условного рефлекса избегания флупентиксол превосходит все другие исследованные нейролептики, включая перфеназин и галоперидол ( $ED_{50}=0,06$  мг/кг при подкожном введении).

Флупентиксол оказался эффективным для лечения шизофрении, а также для терапии больных неврозами с тревогой, депрессией и алгическим сенестопатическим синдромом (Predescu e. a., 1973).

Сфера применения нейролептиков благодаря их транквилизирующим свойствам может быть значительно расширена. Подтверждением этому служит опыт применения нейролептиков, особенно трифтазина и метеразина, в терапии климактерических неврозов (Е. М. Вихляева, 1970).

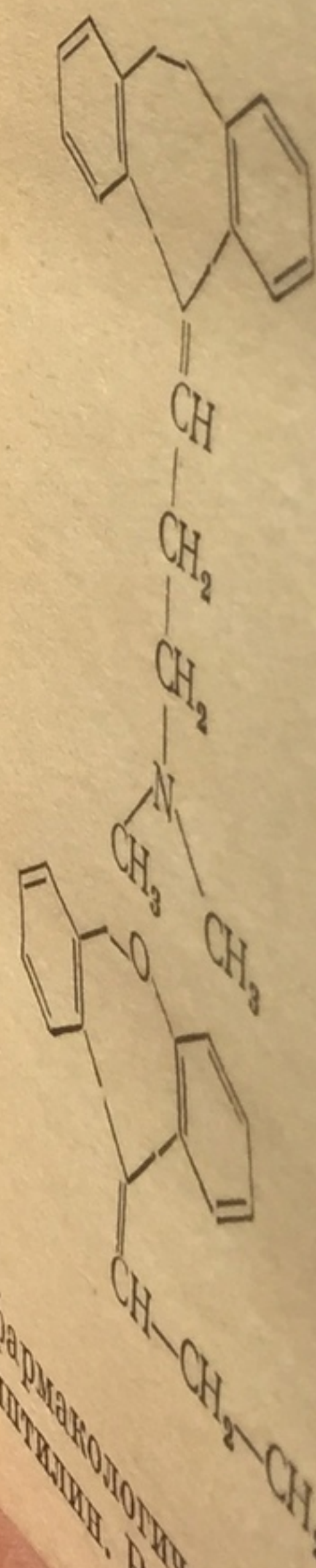
Эстерификация боковой цепи молекул клопентиксола и флупентиксола позволяет синтезировать пролонгированные формы этих нейролептиков по аналогии с депо-препаратами перфенезина и флуфеназина. Наибольшее распространение получил флупентиксол-деканоат, обладающий медленно и постепенно развивающимся нейролептическим эффектом (Numark e. a., 1973). Наиболее высокая концентрация флупентиксола в крови отмечалась у крыс через 6 ч, у собак через 7 дней, у людей на 11—17-й день после однократной инъекции масляного раствора деканоата. Это позволяет применять препарат в лечебной практике с интервалом в 2—4 нед (Jorgensen, Gottfries, 1973). Клиническое изучение тиоксантеновых производных, проведенное в лечебных учреждениях Советского Союза, подтверждает вывод о высокой активности этих соединений и позволяет определить их место в ряду других психотропных средств (Л. А. Никитина, 1970). Так, флупентиксол оказался эффективным при юношеской вялотекущей шизофрении, причем наилучшие результаты были получены в случаях с преобладанием психопатоподобных расстройств. Лечение проводили дозами 1—12 мг препарата, в среднем 2—6 мг в сутки (Е. А. Иванова, 1970).

Несмотря на известное своеобразие психофармакологического спектра тиоксантенов и, по-видимому, несколько меньшую по сравнению с фенотиазинами выраженность побочных эффектов (что расширяет возможности психо-

фармакотерапии), в целом превосходят по своей эффективности ранее (Gallant, Bishop

Трициклические ней

Производные дибензокс  
вых психоактивных соеди  
мерностях связи между  
рые были установлены  
соединений, близких к фен  
депрессивным эффектом и  
ческим действием. Предпо  
веществ явилось открытие  
депрессивных и депримиру  
(X), который можно рассма  
санта имипрамина, с одной  
протиксена, с другой. Даль  
амитриптилина позволила  
цепи (XI), а затем — п  
своей структуре сходен с т  
феназином (см. табл. 6) и



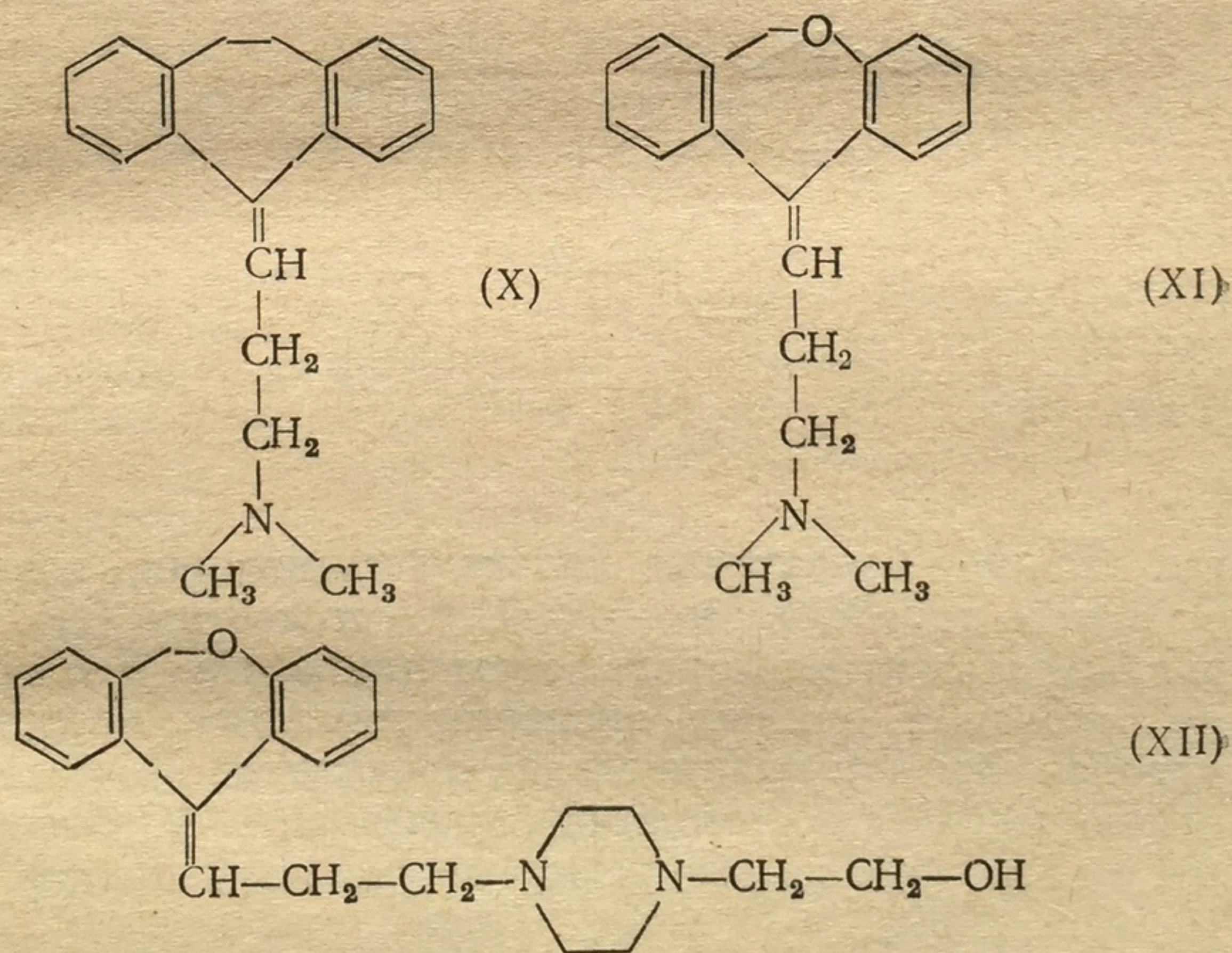
По фармакологическ  
амитриптилин. В о



фармакотерапии), в целом нейролептики этой группы не превосходят по своей эффективности препараты, изученные ранее (Gallant, Bishop, 1968).

### Трициклические нейролептики разного строения

**Производные дибензоксепина.** Дальнейшие поиски новых психоактивных соединений основывались на закономерностях связи между их структурой и действием, которые были установлены при изучении трициклических соединений, близких к фенотиазину, но обладающих антидепрессивным эффектом или сочетанием его с нейролептическим действием. Предпосылкой для синтеза подобных веществ явилось открытие своеобразного сочетания антидепрессивных и депримирующих свойств у амитриптилина (X), который можно рассматривать как аналог антидепрессанта имипрамина, с одной стороны, и нейролептика хлорпротиксена, с другой. Дальнейшая модификация молекулы амитриптилина позволила синтезировать его аналог — доксепин (XI), а затем — пиноксепин (XII), который по своей структуре сходен с типичными нейролептиками, перфеназином (см. табл. 6) и клопентиксолом (см. табл. 7):



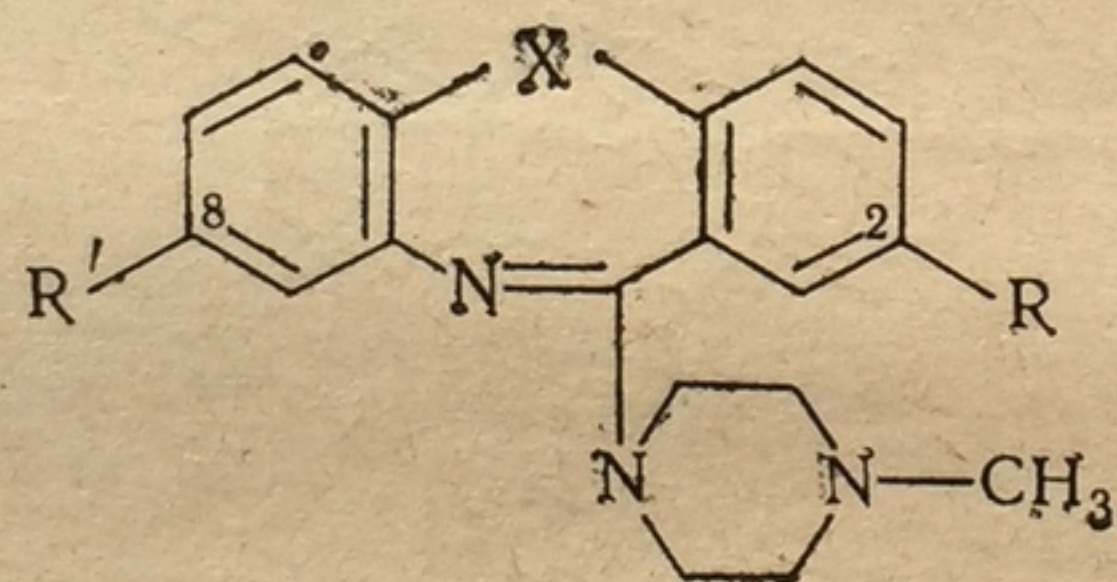
По фармакологическим свойствам доксепин похож на амитриптилин. В опытах на мышах и крысах он в малых



дозах повышает, а в больших снижает двигательную активность, тормозит ориентировочную активность, проявляет антагонизм с амфетамином, не влияя на апоморфиновую стереотипию. Подобно антидепрессантам, доксепин уменьшает эффекты резерпина и тормозит захват  $^3\text{H}$ -норадреналина срезами мозга (Hano e. a., 1972; Zielinski e. a., 1973). Итак, доксепин можно отнести к препаратам, сочетающим свойства нейролептика и антидепрессанта.

Другой представитель этой группы — пиноксепин — оказался препаратом антипсихотического типа, по спектру действия близким к тиоридазиду (Gallant e. a., 1966). Электрофизиологическое изучение пиноксепина показало, что он подобно другим нейролептикам (хлорпромазину, галоперидолу, триперидолу, трифлуоперазину) в отличие от имипрамина вызывает облегчение вызванных ответов в миндалине и гиппокампе и угнетает вызванный ответ в мезенцефалической ретикулярной формации (Gallant, Bishop, 1968).

Производные дибензазепина (дибензоксазепины, дибензотиазепины, дибензодиазепины). В конце 60-х годов внимание психофармакологов привлекла группа трициклических соединений с общей формулой XIII,



(XIII)

- (XIV)  $\text{X}=\text{N}$ ;  $\text{R}=\text{H}$ ;  $\text{R}'=\text{Cl}$   
 (XV)  $\text{X}=\text{S}$ ;  $\text{R}=\text{Cl}$ ;  $\text{R}'=\text{H}$   
 (XVI)  $\text{X}=\text{S}$ ;  $\text{R}=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}'=\text{H}$   
 (XVII)  $\text{X}=\text{O}$ ;  $\text{R}=\text{Cl}$ ;  $\text{R}'=\text{H}$

где внешние бензольные кольца ассиметрично соединяются друг с другом через  $=\text{N}=\text{CH}-$  и мостик (X), образованный атомом кислорода, серы или азота. Эти вещества на основании данных экспериментальных исследований предложены для клинических испытаний. Клозапин (соединение XIV) и клотиапин (соединение XV) были изучены в клинике, они обладают высокой активностью (Gross, Langner, 1969).

Наибольший интерес из этой группы нейролептиков представляет клозапин (лепонекс), в молекуле которого атом хлора находится не в положении 2, как у всех других



препаратов этого ряда, а в положении 8 трициклического ядра дибензодиазепина. Эта структурная особенность отличает фармакологический спектр клозапина от такового других нейролептиков. Изучая фармакологические свойства клозапина, Stille (1971) показал, что этот нейролептик в противоположность его ближайшим аналогам — локсапину и клотиапину не вызывает у животных явлений катаlepsии, в то же время превосходя ряд известных нейролептиков по способности блокировать реакцию «пробуждения» ЭЭГ в ответ на электрическую стимуляцию ретикулярной формации ствола мозга или при введении ареколина. Эти данные указывают на выраженность седативного и центрального антихолинергического эффектов клозапина.

Нейрохимические исследования свидетельствуют о способности клозапина повышать содержание гомованилиновой кислоты — метаболита дофамина — в стриатуме и лимбическом мозге, уровень дофамина при этом остается неизменным (Anden, Stock, 1973). Клозапин, подобно другим нейролептикам, ускоряет метаболизм дофамина в мозге, однако не блокирует, а стимулирует дофаминергические рецепторы стриатума (Bartholini e. a., 1972). Не исключается, что отсутствие каталептогенного эффекта клозапина объясняется его антихолинергическими свойствами.

По клиническим данным, клозапин является одним из наиболее эффективных психотропных средств нового типа; он сочетает быстронаступающее седативное действие, позволяющее купировать психомоторное возбуждение, с выраженным антипсихотическим эффектом, который развивается через 1—2 нед с начала лечения. Экстрапирамидных симптомов препарат не вызывает. Центральное успокаивающее и снотворное действие клозапина можно сравнить с подобным эффектом левомепромазина, а по силе антипсихотического действия препарат не уступает таким нейролептикам как флуфеназин и галоперидол (Angst e. a., 1971). Подобное сочетание свойств позволяет применять клозапин как в острой, так и в хронической стадии психозов.

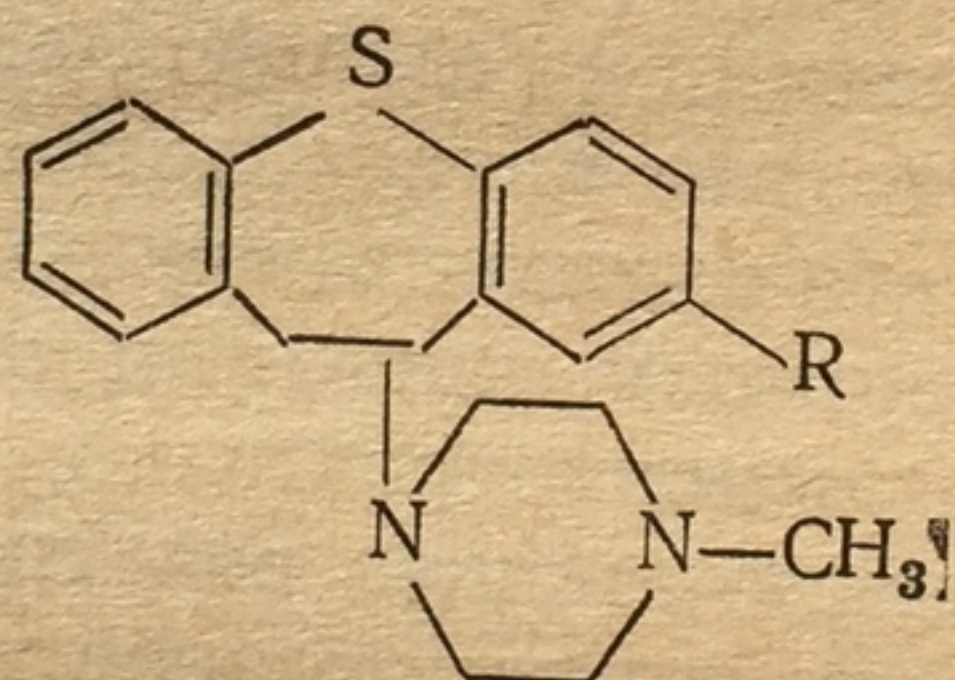
Согласно экспериментальным данным, клотиапин и локсапин (XVII) вызывают у животных симптомы катаlepsии, угнетают реакцию пробуждения, проявляют антагонизм к апоморфину (Stille, 1971). Клинические испытания, проведенные на 99 больных в четырех клиниках Швейцарии, показали, что локсапин обладает мощным нейролептическим действием, напоминая по этому признаку



левомепромазин. По выраженности антипсихотического действия препарат близок к нейролептику тиоксантеновой группы — клопентиксолу; он наиболее эффективен у острых ажитированных и маниакальных больных (Angst e. a., 1970); побочные явления: экстрапирамидные нарушения, сонливость, синусовая тахикардия. Относящийся к препаратам этой группы метиапин (XVI) также с успехом испытан в клинике. По фармакологическим свойствам препарат является типичным нейролептиком, малотоксичным, обладающим большим терапевтическим спектром.

**Производные дибензотиопина.** Обширные фармакологические исследования в области синтеза и изучения оригинальных соединений, структурно близких к нейролептикам предыдущей группы, выполнены в ЧССР (Protiva, 1970, 1973a).

Они относятся к группе производных пиперазинодибензотиопина (XVIII), которые можно рассматривать как аналоги дибензотиопинов типа клотиопина (XV), не содержащие атомы азота в кольце молекулы.

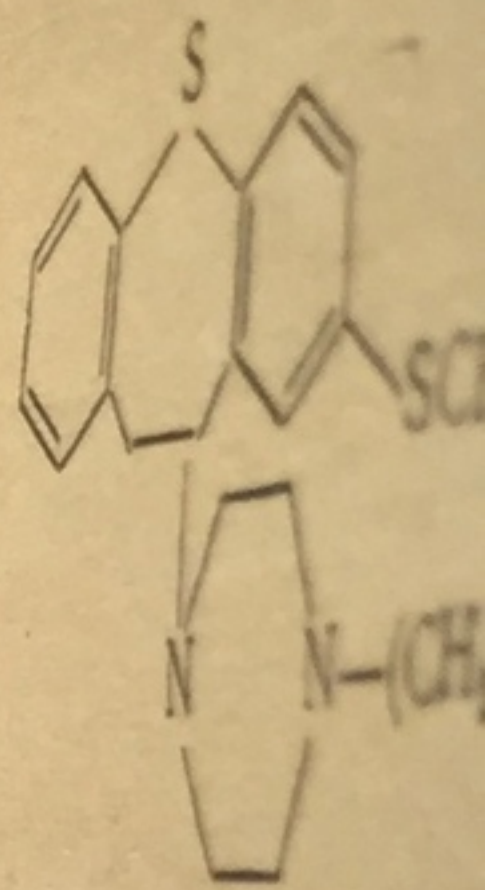


(XVIII),

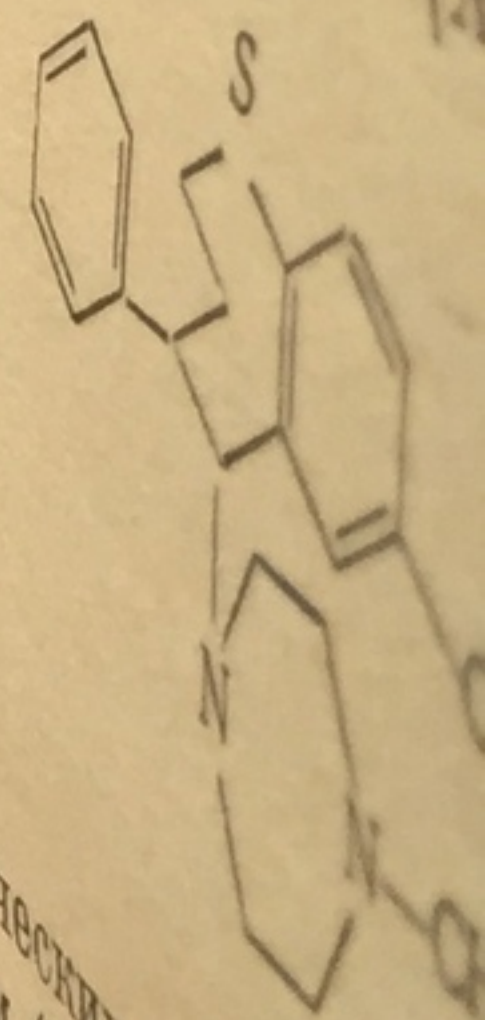
где  $R = H, Cl, SCH_3, CF_3, CN$

Наиболее важными соединениями этой группы являются паратиопин (формула XVIII,  $R=H$ ) и октоклотеопин ( $R=Cl$ ), разрешенные к медицинскому применению в ЧССР (Vinař, 1973). Среди аналогов октоклотеопина есть соединения с более высокой активностью, в частности, трифторметильный аналог, а также соединение с двойной связью в положении 10 — дегидроклотеопин. По способности вызывать каталепсию у животных трифлутеопин (XVIII,  $R=CF_3$ ) в 3—4 раза превосходит октоклотеопин, однако седативный эффект сильнее выражен у последнего. Соединение с нитрильной группой (XVIII,  $R=CN$ ) обладает более выраженным угнетающим эффектом, но слабее октоклотеопина по каталептогенным свойствам. В дальнейшем были синтезированы производные с новыми вариан-

тами заместителя. Сульфамиды  
смазывать как аналог мажентил  
восходящий октактенин по акти  
соединения, из которых высочай  
метилселектированное (R=S  
(Protiva, 1973a). Новые варианти  
ды позволили получить оксипро  
первое в этом ряду соединения, с  
сложноэфирной связи с жирными  
1973a):



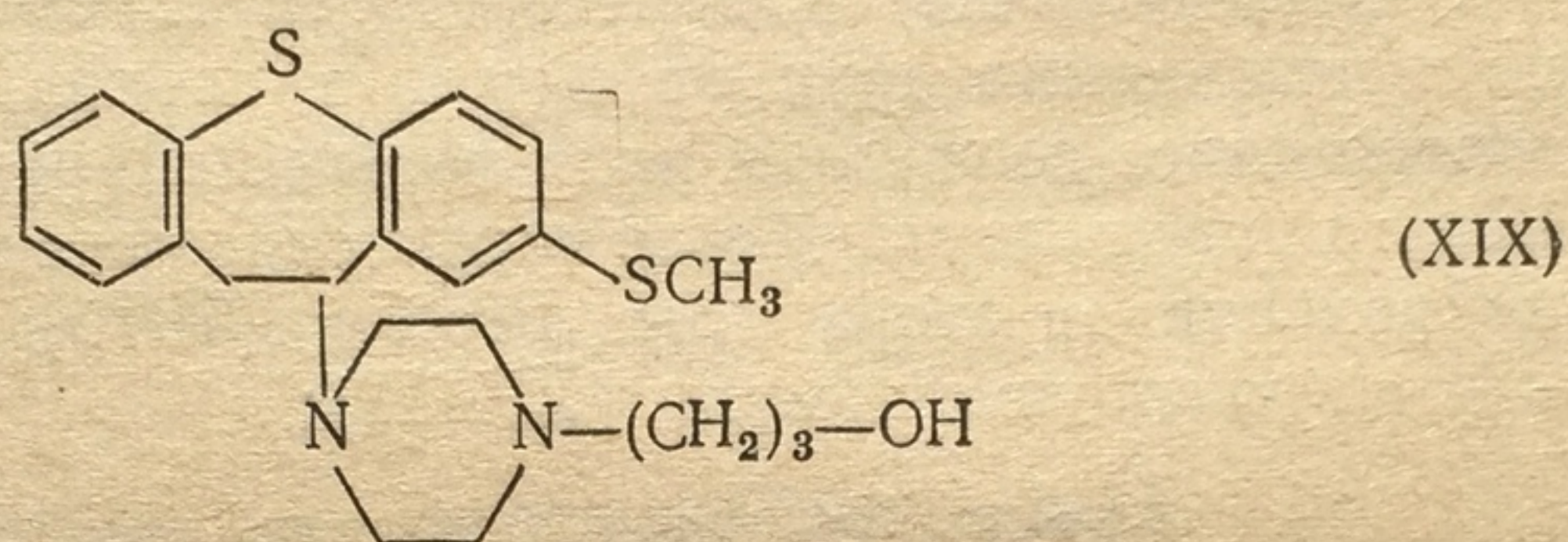
Фармакология оксипротепина и  
изучена чехословацкими фармаколо  
1972; Likovsky e. a., 1972). Были си  
рованные пиперазиновые производ  
которые, однако, уступали послед  
Теоретически интересной представ  
шить целостность трициклического  
нение, полученное с этой целью (X



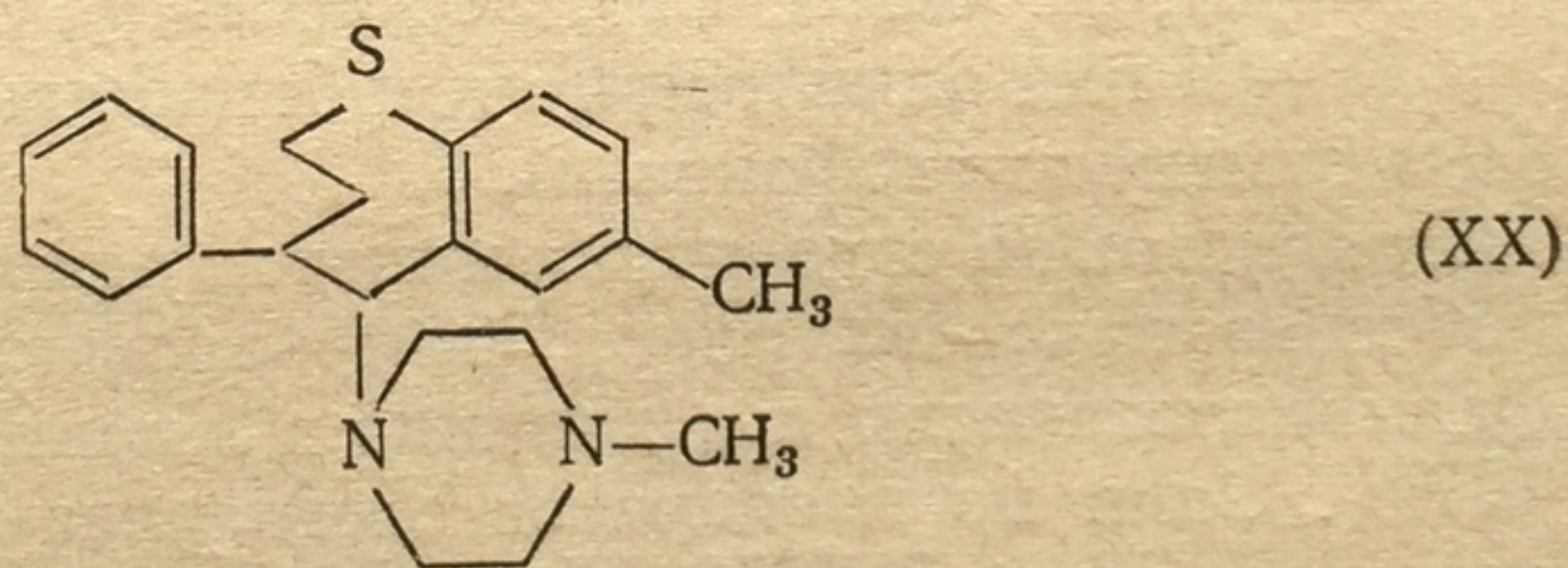
там нейролептических свойств, по  
своим эффектам (Kivis e. a., 1972).  
Путем модификации молекулы  
вещи XXI), получившийся ана  
химическое соединение мо  
зачеся селеном (XXI)  
ческой системы



тами заместителя: сульфамотепин, который можно рассматривать как аналог мажептила  $[R=SO_2N(CH_3)_2]$ , превосходящий октаклотепин по активности, и близкие к нему соединения, из которых высокой активностью обладает метилселенилпроизводное ( $R=SeCH_3$ ) дибензотиепина (Protiva, 1973a). Новые вариации в боковой цепи молекулы позволили получить оксипротепин (соединение XIX), первое в этом ряду соединение, способное к образованию сложноэфирной связи с жирными кислотами (Protiva, 1973a):



Фармакология оксипротепина и его эфиров подробно изучена чехословацкими фармакологами (Votava, Likovsky, 1972; Likovsky e. a., 1972). Были синтезированы конденсированные пиперазиновые производные октаклотепина, которые, однако, уступали последнему по активности. Теоретически интересной представляется попытка нарушить целостность трициклического ядра. Модельное соединение, полученное с этой целью (XX), оказалось лишен-

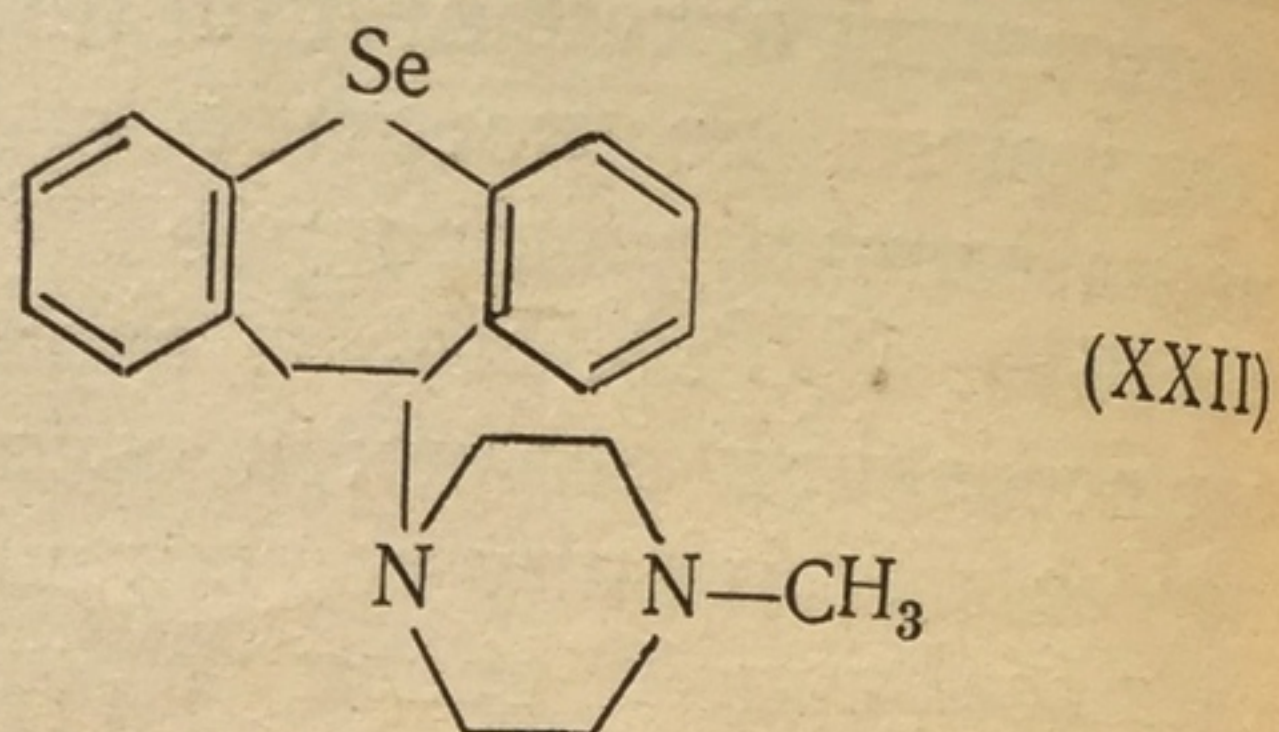
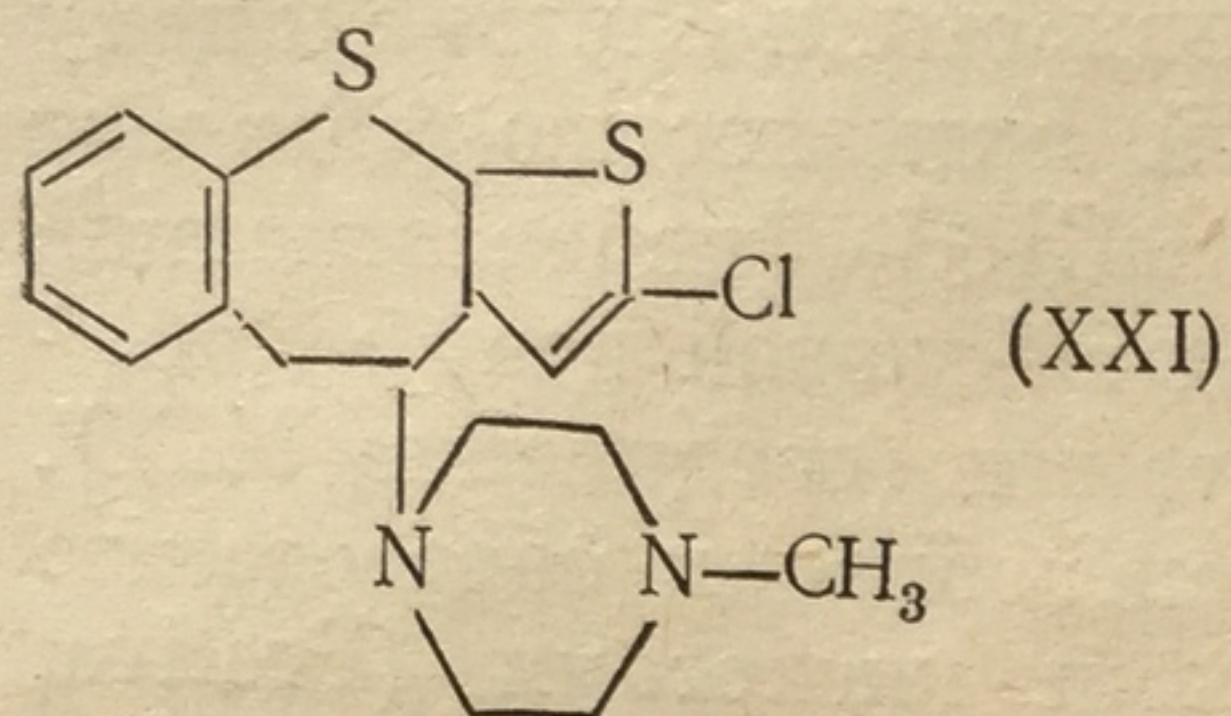


ным нейрорепрессивных свойств, но обладало антидепрессивным эффектом (Kvis e. a., 1972).

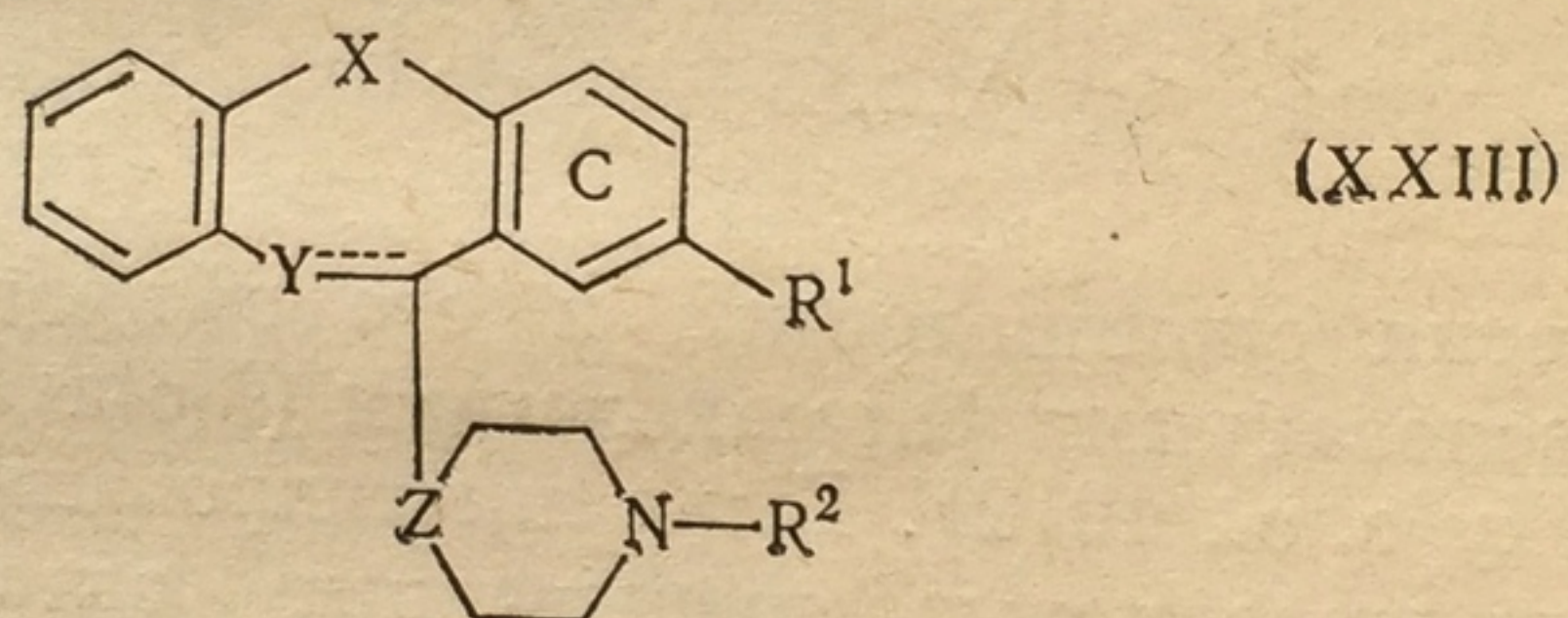
Путем модификации молекулы дибензотиопина Protiva (1970) получил тиофеновый аналог октаклотепина (соединение XXI), оказавшийся менее активным, а затем гетероциклическое соединение, в молекуле которого атом серы заменен селеном (XXII). Производное новой гетероциклической системы — дибензоселенепина менее активно, чем



октоклотепин, но значительно менее токсично и имеет широкий терапевтический спектр:

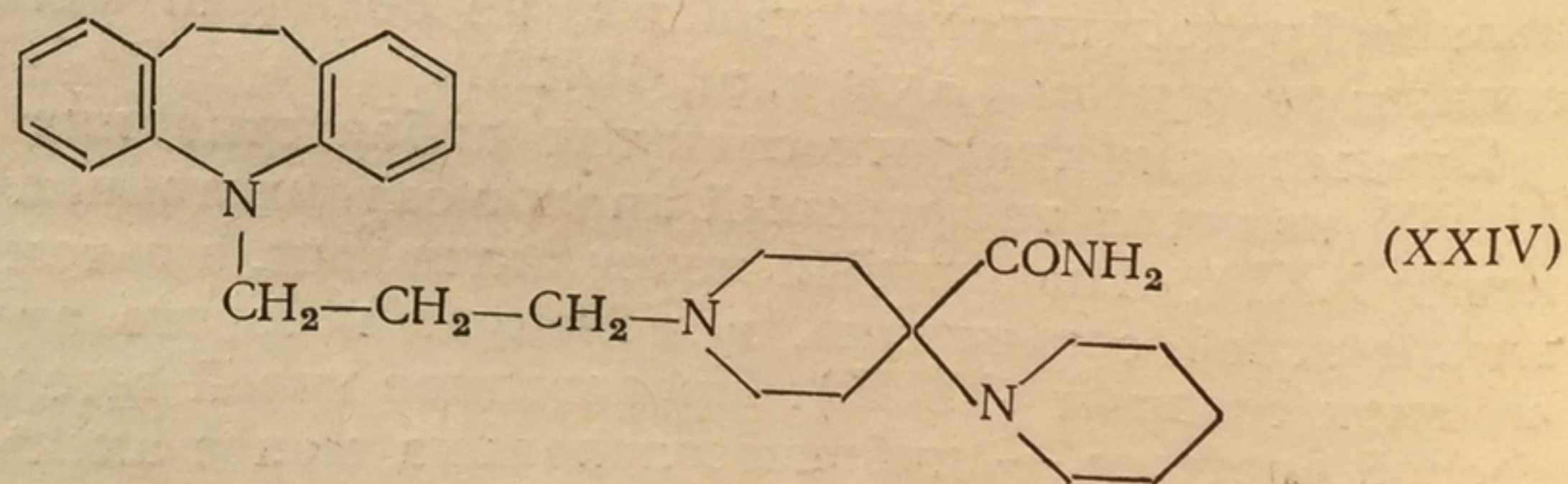


Поиски веществ подобного строения велись одновременно и независимо друг от друга в нескольких странах и завершились созданием ряда новых психотропных средств. Желая подчеркнуть общие черты строения трициклических нейрорептиков этого типа, Protiva (1970) предложил для них следующую формулу (XXIII):



где  $X = S, O, Se$ ; группы  $CH_2$  или  $NH$ ;  
 $Y = CH =, N =$  или  $CH_2 =$ ;  
 $Z = CH$  или  $N$ ;  
 $R^1 = H, Cl, OCH_3, CF_3, SO_2N(CH_3)_2, CN$  и т. д.;  
 $R^2 = H$  или алкил; при этом бензольное кольцо  $C$  может быть заменено тиафеновым.

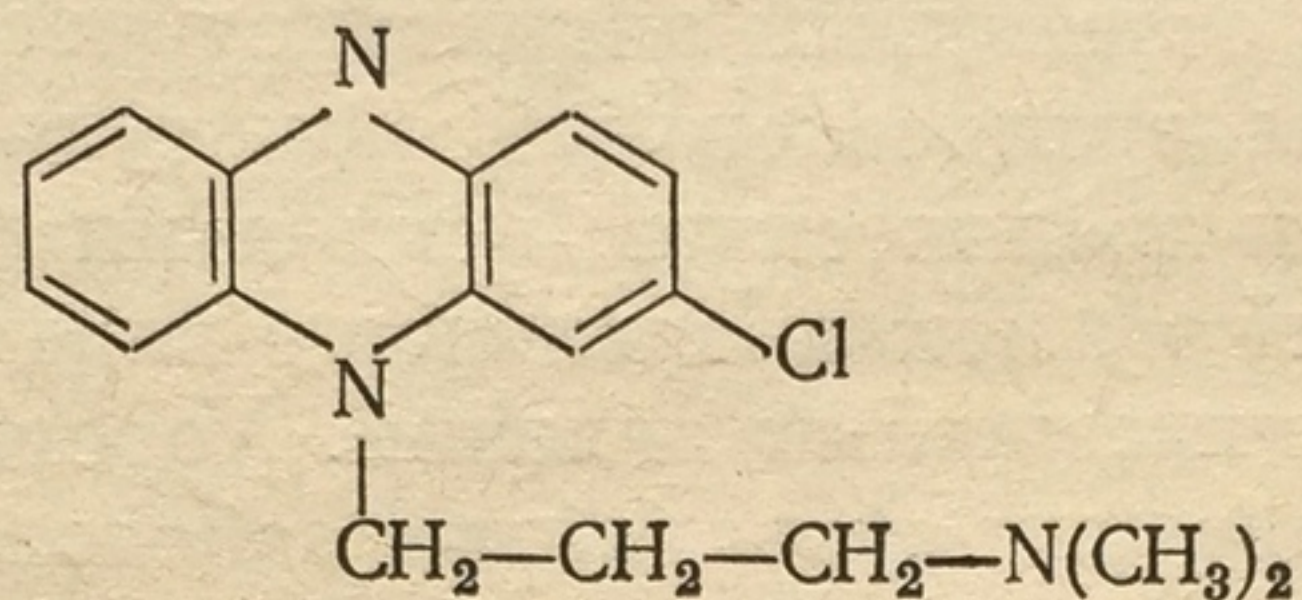
Близкими по строению являются нейрорептики дигидродибензазепинового ряда, синтезированные и изученные фармакологически и в клинике в Японии (Nakanishi e. a., 1971). Один из препаратов этого ряда получил название карпирамида (XXIV). Более активным и менее токсич-





ним является его хлорсодержащий (по аналогии с хлорпромазином) аналог, обладающий всей совокупностью свойств нейролептика.

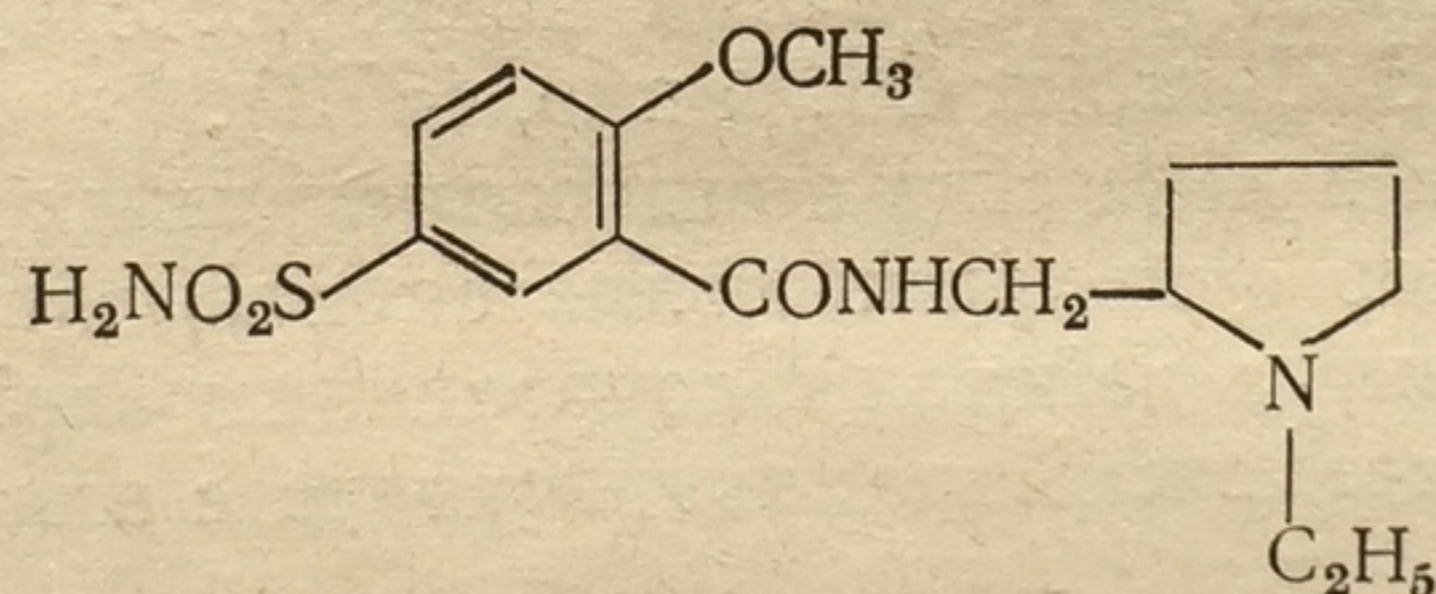
Была сделана попытка синтезировать психотропные вещества ряда производных акрида. Одно из таких соединений — кломакран (XXV), по фармакологическим свойствам напоминающий хлорпромазин, испытывался в клинике. Оно обладает эффективностью, близкой к таковой трифлуоперазина (Gallant, Bishop, 1968).



(XXV)

### Производные сульфамойлбензамида

К этой новой группе психотропных веществ относится пока один препарат, получивший название сульпирид, или догматил (XXVI). Он обладает своеобразным спектром действия, сочетающим в себе черты нейролептика и антидепрессанта.



(XXVI)

По экспериментальным данным, сульпирид обладает высокой антиэметической активностью и способностью вызывать у животных каталепсию (Justin-Besancon e. a., 1967).

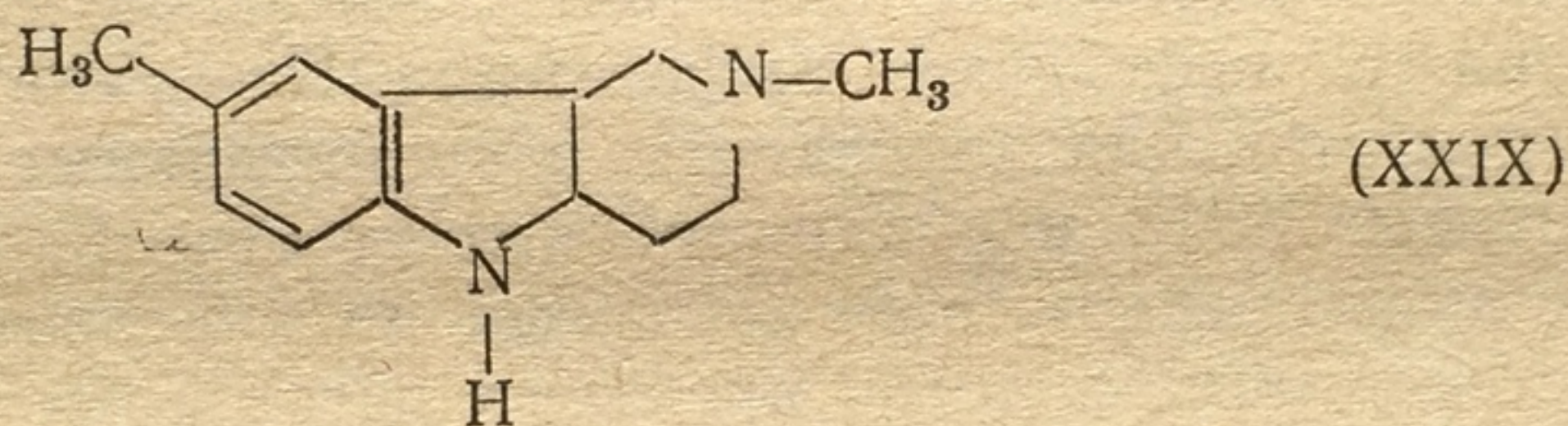
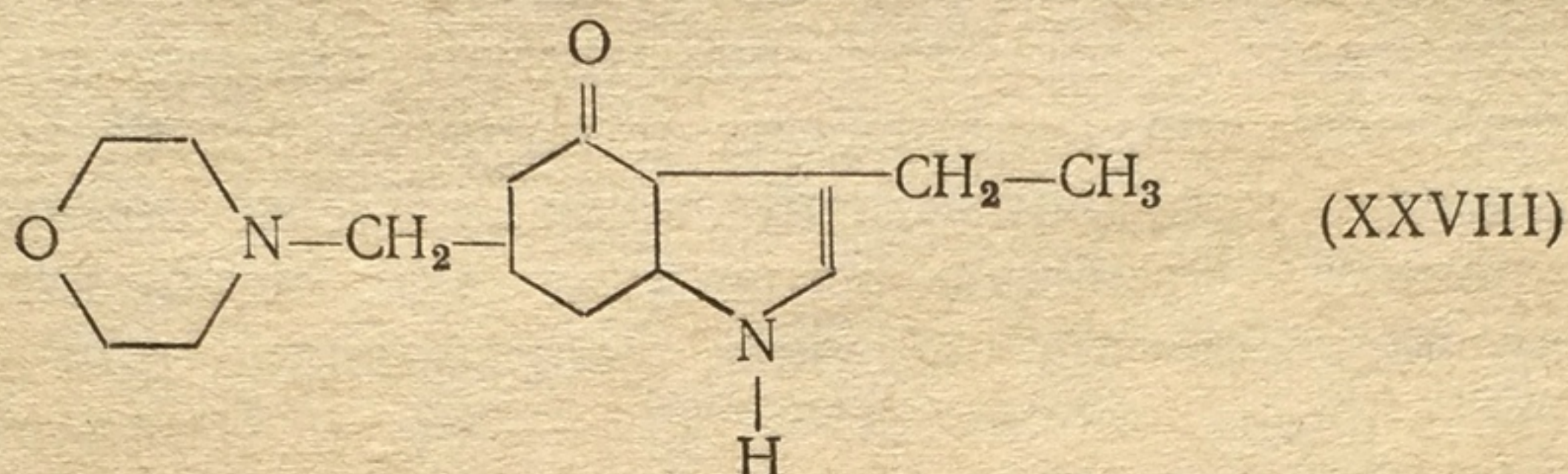
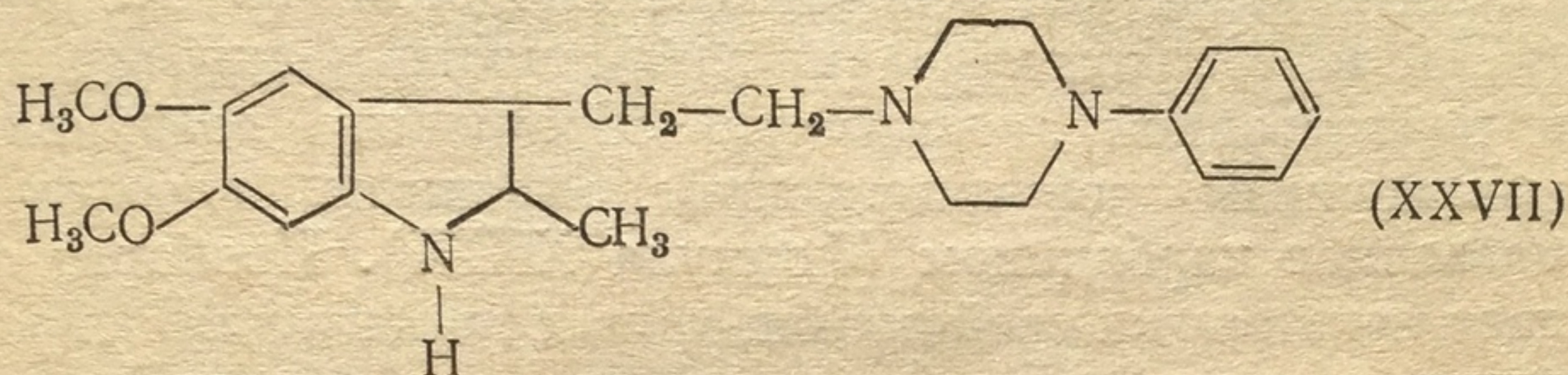
Фармакологическое и нейрохимическое изучение сульпирида показало, что в дозе 40 мг/кг препарат угнетает исследовательское поведение у мышей, вызывая вместе с тем повышение двигательной активности у агрессивных животных с первоначально сниженной двигательной активностью. На агрессивность у мышей сульпирид не влиял. Не было обнаружено изменения концентрации биогенных моноаминов в мозге мышей, которым вводили сульпирид в дозе 100 мг/кг (Valzelli, Bernasconi, 1972). Показано, что скорость кругооборота серотонина в мозге







тин, молиндон и карбидин (соответственно XXVII, XXVIII, XXIX):



Производное индола — оксипертин — по экспериментальным данным обладает свойствами нейролептика: снижает двигательную активность у мышей и обезьян, подавляет условную реакцию избегания, потенцирует наркотическое действие барбитуратов, обладает антиэметическим эффектом. Препарат проявляет выраженное нейролептическое и тимолептическое действие у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями. Наиболее ярким психотропным эффектом оксипертина было устранение аутизма при шизофрении (Breulet e. a., 1968). Согласно другим наблюдениям, оксипертин, примененный для лечения больных шизофренией, не обладает собственно антипсихотическим эффектом. Отмечено лишь, что препарат улучшает настроение и оказывает стимулирующий эффект у апатичных, заторможенных больных (Д. Уайли, 1969). Другое индольное производное — молиндон — оказалось типичным антипсихотическим веществом, по эффективности не уступающим трифлуоперазину (Sugerman, Hermann, 1967).

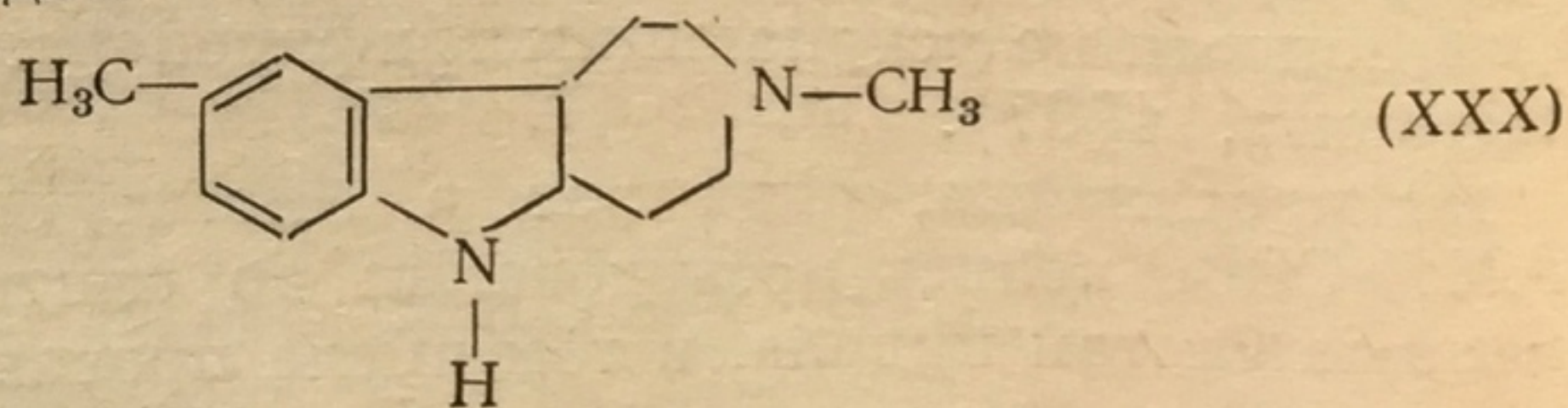
На протяжении ряда лет в Институте фармакологии АМН СССР велись исследования по синтезу конденсированных систем индола, в том числе производных карболи-



на (Н. Ф. Кучерова, Н. К. Кочетков, 1956). Были получены некоторые активные нейротропные соединения; их фармакологические свойства исследовал Н. К. Барков (1971, 1973). При изучении зависимости между строением и нейротропной активностью обнаружено соединение с выраженным депримирующим эффектом, впоследствии названное карбидином (формула XXIX). Препарат обладает некоторыми свойствами, характерными для нейролептиков: в дозах 2—5 мг/кг угнетает условные рефлекс у животных, снижает двигательную активность, усиливает действие анальгетических и наркотических веществ, оказывает противорвотный эффект, синхронизирует ЭЭГ кролика. Наиболее типичным для карбидина является антиагрессивное действие, проявляющееся при применении его в очень небольших дозах — около 0,04 мг/кг. Особенностью карбидина является своеобразие его взаимодействия с эффектами амфетамина. По одним показателям (двигательная активность, оборонительные условные рефлекс, ЭЭГ) карбидин проявляет отчетливый антагонизм с амфетамином, в то же время по критерию двигательной стереотипии у крыс препарат ведет себя как синергист амфетамина. Последнее может быть признаком тимолептического компонента в действии карбидина.

Клиническое изучение карбидина, проведенное на 609 пациентах в 10 психиатрических клиниках Москвы и Ленинграда, позволило установить, что препарат обладает антипсихотическим действием у больных периферической и шубообразной шизофренией, особенно при наличии депрессивно-параноидного синдрома, чувственного иллюзорного бреда, аффективных нарушений, при атипичных депрессиях, а также у больных с алкогольным делирием. Лечение начинали с дозы, равной 12,5 мг карбидина, постепенно повышая ее до 75—125 мг, в отдельных случаях — до 200 мг в сутки. Побочные явления были незначительными и проявлялись в кратковременной гипотензии, акатизии, мышечной гипертонии, мелком треморе пальцев и языка.

Близким к карбидину по структуре и типу нейротропного действия оказался его азепиновый аналог (соединение XXX) — каразедин.





В спектре фармакологической активности этого соединения имеются черты, характерные как для нейролептиков, так и для транквилизаторов, а также антидепрессантов (Н. К. Барков, 1973).

### Резерпин и его синтетические заменители

Хотя лечебные свойства раувольфии змеевидной были известны индийской народной медицине еще несколько столетий назад, алкалоид резерпин был выделен из этого растения и изучен сравнительно недавно (Mueller e. a., 1952). Затем резерпин стали широко применять в качестве гипотензивного, а с 1954 г. и психоседативного средства. Помимо резерпина из раувольфии выделили еще несколько алкалоидов, некоторые из которых по спектру своего действия отличаются от резерпина. Резерпин был получен синтетическим путем (Woodward e. a., 1956), что послужило началом для синтеза разнообразных аналогов и модификаций резерпина с целью получения соединений с более высокой активностью или более избирательным действием. Удалось синтезировать аналоги резерпина, один из которых (10-хлордезерпидин) обладает только транквилизирующим, а другой (10-метоксидезерпидин) — только гипотензивным эффектом.

Однако все эти и некоторые другие модификации структуры резерпина не привели к получению более активных соединений (Protiva e. a., 1960).

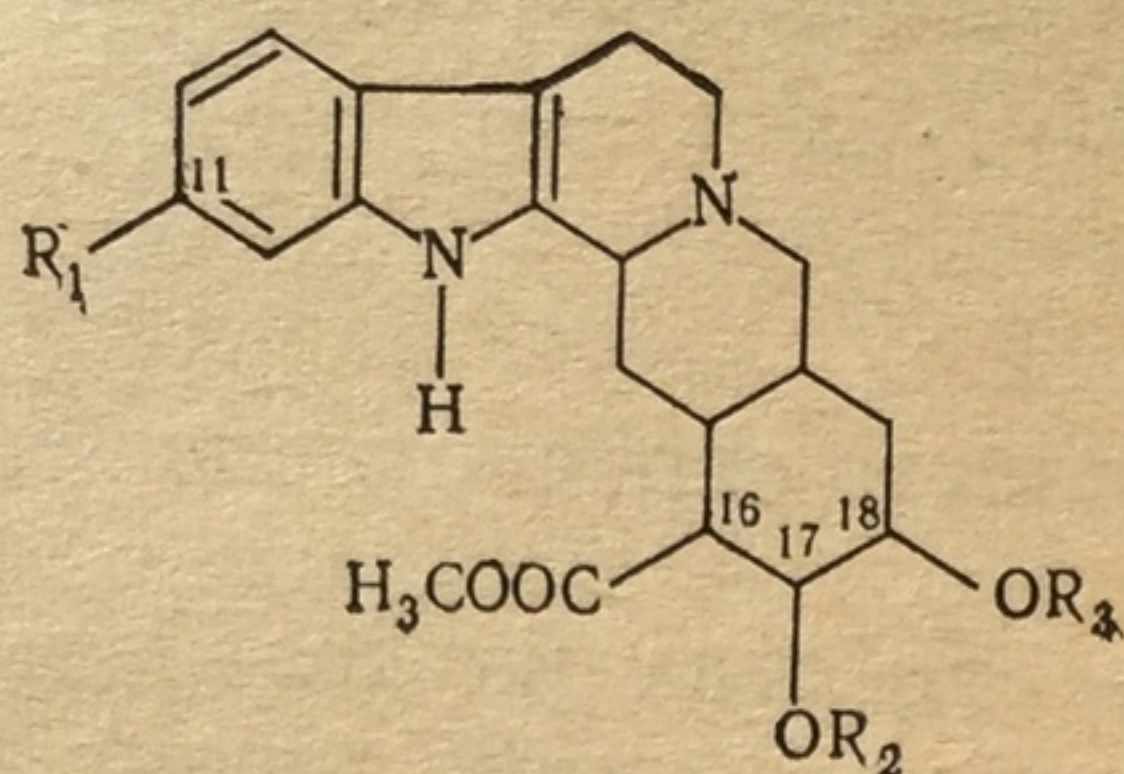
Основные алкалоиды раувольфии, получившие клиническое применение, приведены в табл. 8.

Десерпидин, не имеющий в молекуле метоксильной группы в положении 11, обладает равной с резерпином транквилизирующей активностью, а замена в положении 18 3', 4', 5'-триметоксибензоильного радикала на остаток 3', 4', 5'-триметоксикоричной кислоты (ресциннамин) приводит к снижению активности, также как и замещение метоксильной группы в положении 17 на гидроксильную (раунесцин). Соединения, у которых остаток триметоксибензойной кислоты соединен с гидроксилом в положении 17, а гидроксильная группа в положение 18 свободна оказались фармакологически неактивными (изораунесцин, раугустин) (Schlittler, Plummer, 1964).

Химии, фармакологии и механизму действия алкалоидов раувольфии посвящена обширная литература, обобщенная



Таблица 8  
Алкалоиды раувольфии



Структура	Международное название	Основные синонимы
$R_1 = \text{CH}_3\text{O}$ $R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = -\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	Резерпин	Серпазил Сандрил Раусед
$R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = -\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	Десерпидин	Гармонил
$R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = -\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	Ресциннамин	Модерил
$R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	Сиросингопин	Сингосерп

в ряде монографий и обзоров (Л. Л. Рохлин, 1965; Bain, 1956; Woodson e. a., 1957; Carlsson, 1966).

Для получения активных соединений резерпиноподобного типа были предприняты синтезы простых аналогов резерпина, содержащих один из фрагментов его молекулы, чаще всего остаток триметоксибензойной кислоты. Соеди-

Фармакологические свойства на первый план выступают т

гипотензия, сужение зрачков,

ление мигательной перепонки

моторной функции пищевари

некоторые другие симптомы, в

Bain (1953). Несколько лет с

опустошения депо серотонина

адреналина (Holzbauer, Vogt, 1

после введения животным резе

жение, согласно которому меха

действия резерпина связан с о

моноаминов (Carlsson e. a., 195

в отношении периферического

та резерпина эту гипотезу мо

(Schlittler, Plummer, 1964), т

особенно антипсихотического

пока не вполне выясненным. Из

и резерпиноподобные вещества

ного резерпина действия: нарушают

налина, дофамин (Carlsson, 196

Из алкалоидов раувольфии

гов резерпина способностью

механизм внутриклеточного

обладают дезерпидин, раунес

пин. Из синтетических продук

на характерно для некоторых

бензиламин, бензхинам

шених в кольце арил

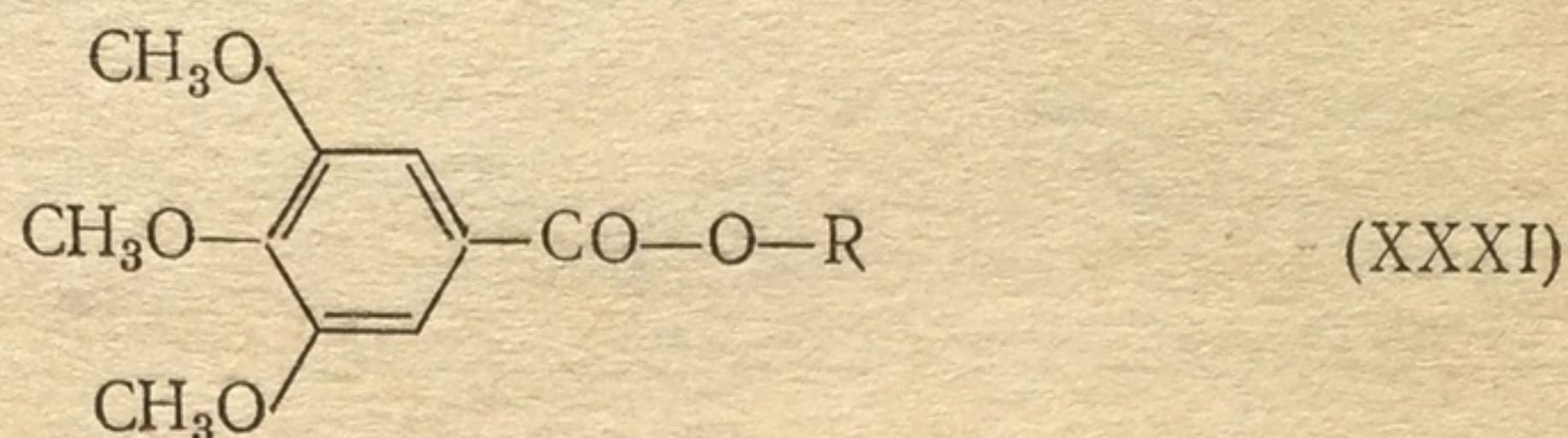
были синтезированы арил

нителей алкалоидов с

5\*



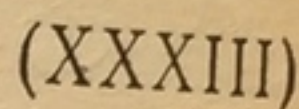
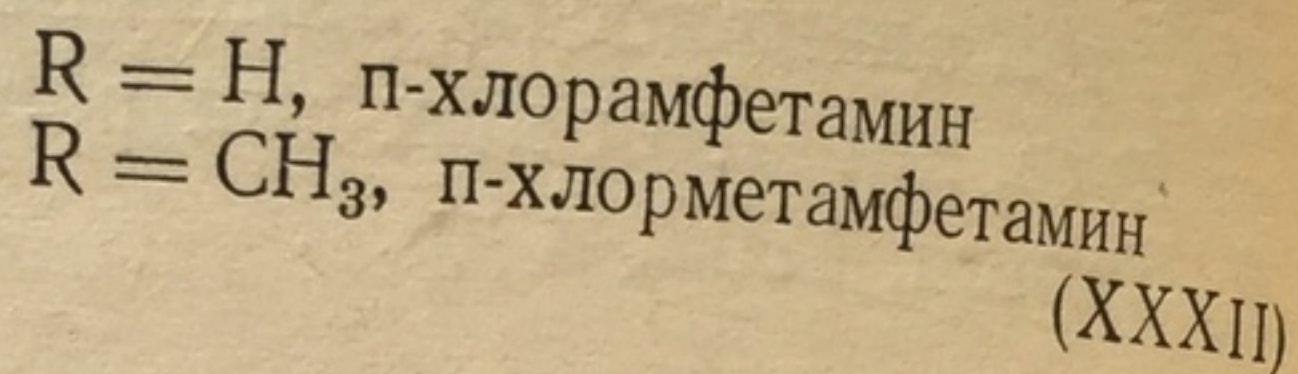
нения такого типа (XXXI) оказались носителями нейротропной активности, лишенными однако всей совокупности свойств, характерных для резерпина (Б. И. Любимов, 1971; Й. Борши, 1962, и др.).



Фармакологические свойства резерпина, среди которых на первый план выступают транквилизирующий эффект, гипотензия, сужение зрачков, птоз, брадикардия, расслабление мигательной перепонки, усиление секреторной и моторной функции пищеварительного тракта, гипотермия и некоторые другие симптомы, впервые подробно описаны Bain (1953). Несколько лет спустя был обнаружен факт опустошения депо серотонина (Pletscher e. a., 1955) и норадреналина (Holzbauer, Vogt, 1956) в мозге, наступающего после введения животным резерпина. Возникло предположение, согласно которому механизм транквилизирующего действия резерпина связан с опустошением запасов этих моноаминов (Carlsson e. a., 1957; Brodie e. a., 1960). Если в отношении периферического симпатолитического эффекта резерпина эту гипотезу можно считать общепринятой (Schlittler, Plummer, 1964), то механизм центрального, особенно антипсихотического действия резерпина остается пока не вполне выясненным. Известно лишь, что резерпин и резерпиноподобные вещества имеют общий механизм клеточного действия: нарушают способность внутринейронного резервирования моноаминов — серотонина, норадреналина, дофамина (Carlsson, 1966).

Из алкалоидов раувольфии и полусинтетических аналогов резерпина способностью повреждать транспортный механизм внутриклеточного резервирования моноаминов обладают дезерпидин, раунесцин, ресциннамин, сиросингопин. Из синтетических продуктов резерпиноподобное действие характерно для некоторых производных бензохинолина (тетрабеназин, бензхинамид), а также для ряда замещенных в кольце арилалкиламинов (XXXII), которые были синтезированы с целью создания синтетических заместителей алкалоида (Quinn e. a., 1959; Pletscher e. a., 1968).



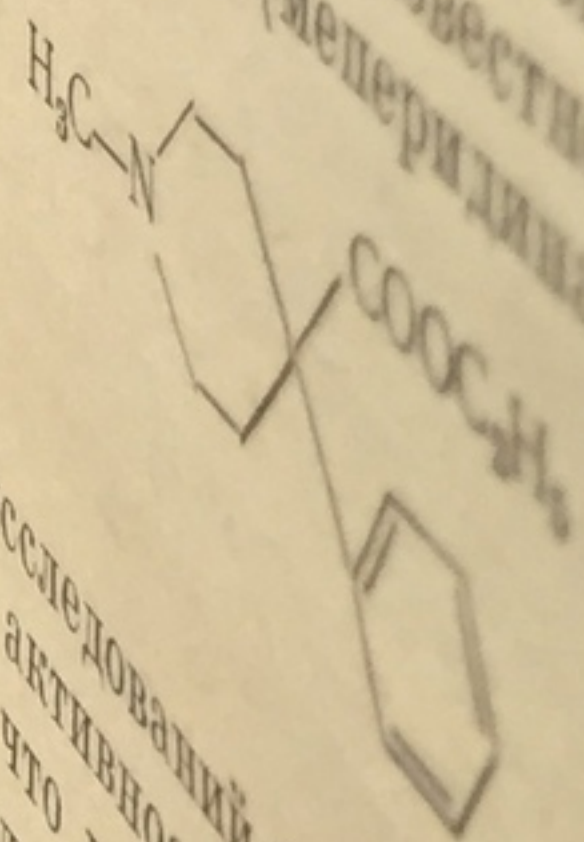


Клиническое применение резерпина в психиатрии началось в 1954 г., когда появились первые сообщения об антипсихотических свойствах этого алкалоида (Kline, 1954; Delay e. a., 1954; Weber, 1954). Резерпин оказался эффективным средством для снятия психомоторного возбуждения, эффективной напряженности, маниакальных состояний, ажитации. В достаточно высоких дозах и при длительном применении этого препарата наблюдается собственно антипсихотический эффект резерпина — обратное развитие продуктивной психопатологической симптоматики (Л. Л. Рохлин, 1965). Заслуживают внимания сообщения

о том, что резерпин наиболее эффективен  
когда психическое расстройство является  
длительным заболеванием. У больных с со-  
стоянием в 74% случаев (Ю. Б. Нуллер, 1965а).  
Следует отметить, что в последние  
годы использования резерпина в психи-  
атрии появились более активные  
средства — производные фенотиазина  
одной стороны, и значительное число  
и осложнений, сопровождающих прием  
больших доз, с другой, привели к ре-  
дукции веса резерпина в клинической  
терапии (Ю. Б. Нуллер, 1965б).

# Бутирофеноны и дифенилбутилы

Как и производные тioxантена, ней-  
бутпрофенонового ряда появились в ко-  
сразу же привлекли внимание благодаря  
высокой нейролептической активности, о-  
в эксперименте (Janssen e. a., 1959), та-  
условиях (Г. Я. Авруцкий, 1964; Divi-  
Появление этой группы нейролептиков  
исследованиями по изучению зависимости  
рой и действием соединений ряда производ-  
перидина, являющегося основой известной  
ного анальгетика — лидола (меперидина).



Целью этих исследований была синте-  
зировать вещества, которые бы обладали  
свойствами, характерными для пропифен-  
тола, но при этом были бы более стабильны  
в отношении окисления и гидролиза. Для  
этого были синтезированы соединения, в  
которых пропифентол был связан с бен-  
золом через эфирную связь.

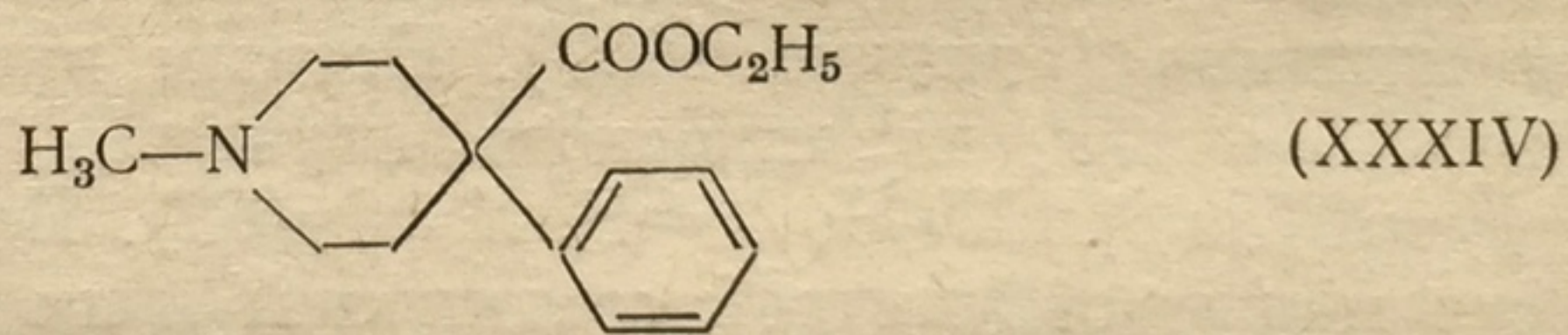


о том, что резерпин наиболее эффективен в тех случаях, когда психическое расстройство является следствием сосудистых заболеваний. У больных с сосудистыми психозами положительный эффект от применения резерпина отмечен в 74% случаев (Ю. Б. Нуллер, 1965а).

Следует отметить, что в последние годы сфера клинического использования резерпина в психиатрии значительно сузилась. Появление более активных антипсихотических средств — производных фенотиазина и бутирофенона, с одной стороны, и значительное число побочных эффектов и осложнений, сопровождающих применение резерпина в больших дозах, с другой, привели к резкому уменьшению удельного веса резерпина в клинической психофармакотерапии (Ю. Б. Нуллер, 1965 б).

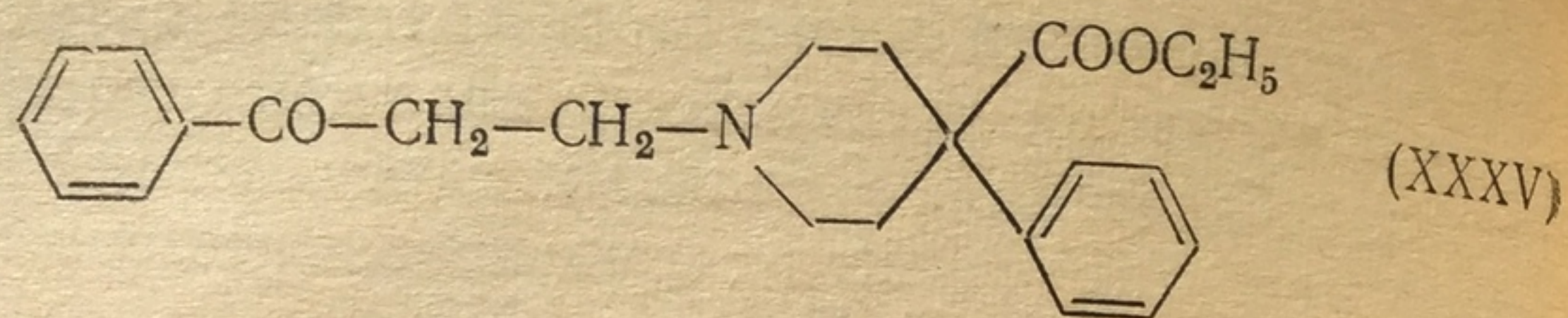
### Бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины

Как и производные тиоксанта, нейролептики аминобутирофенонового ряда появились в конце 50-х годов и сразу же привлекли внимание благодаря исключительно высокой нейролептической активности, обнаруженной как в эксперименте (Janssen e. a., 1959), так и в клинических условиях (Г. Я. Авруцкий, 1964; Divri e. a., 1958, 1959). Появление этой группы нейролептиков тесно связано с исследованиями по изучению зависимости между структурой и действием соединений ряда производных 4-фенилпиперидина, являющегося основой известного морфиноподобного анальгетика — лидола (меперидина, XXXIV).

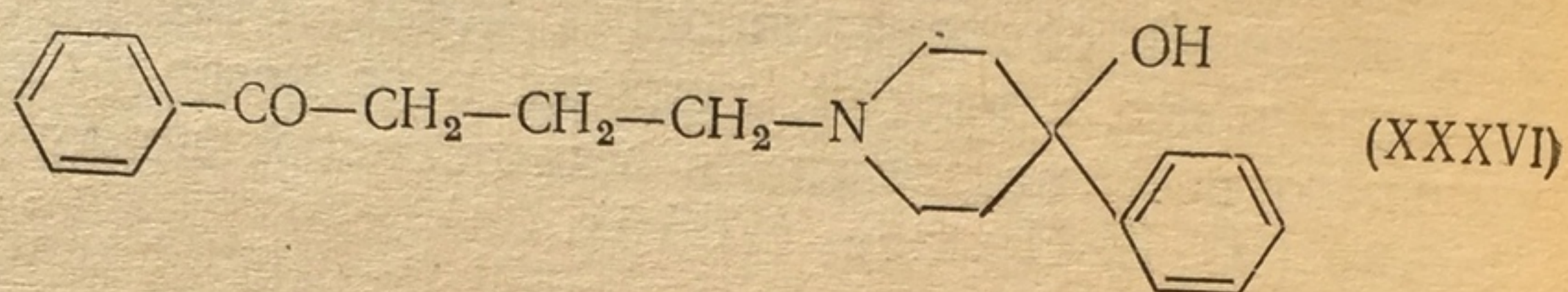


Целью этих исследований был синтез анальгетиков, превосходящих по активности лидол. В процессе работы удалось выяснить, что пропифенон нормеперидина (XXXV) по силе болеутоляющего действия в 200 раз активнее своего предшественника, а соответствующий бутирофенон обладает сочетанием анальгетических свойств с нейролептическим эффектом (Janssen, 1962).

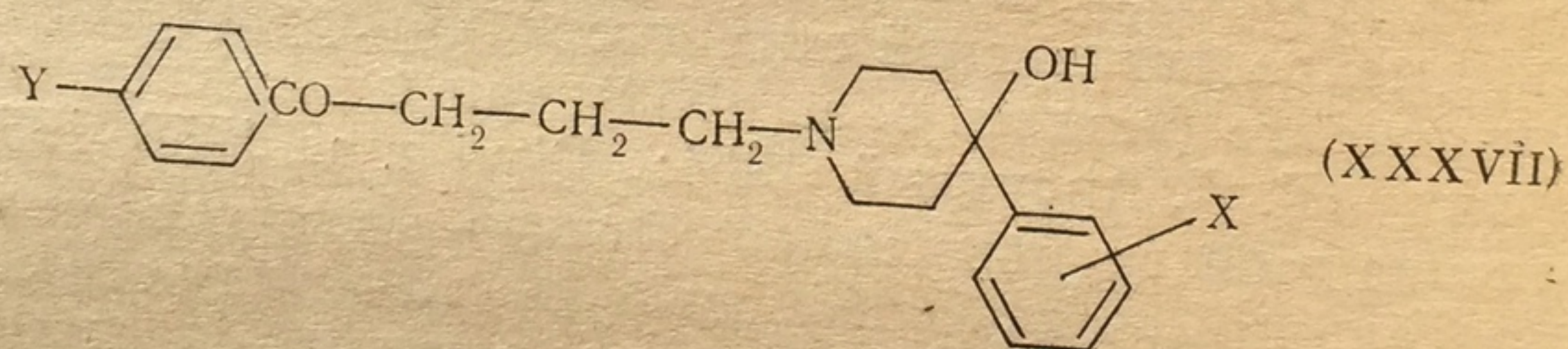




Полученное вслед за тем бутирофеноновое производное 4-фенил-4-оксипиридина (XXXVI) оказалось типичным нейролептиком, близким по фармакологическим свойствам к хлорпромазину и лишенным морфиноподобного действия.



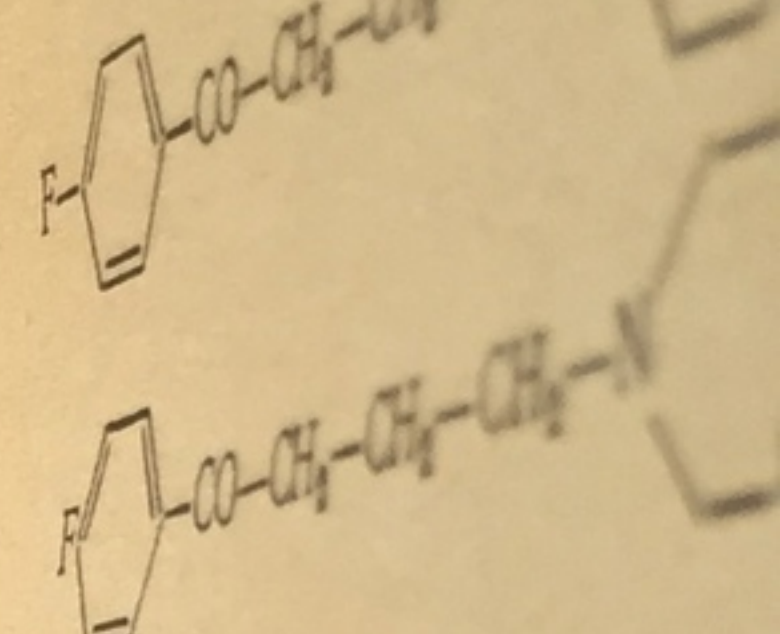
Установление этого принципиального факта повлекло за собой синтез большого числа различных производных бутирофенона с общей формулы XXXVII, предположительно обладающих психотропной активностью (Janssen e. a., 1959; Janssen, 1967).



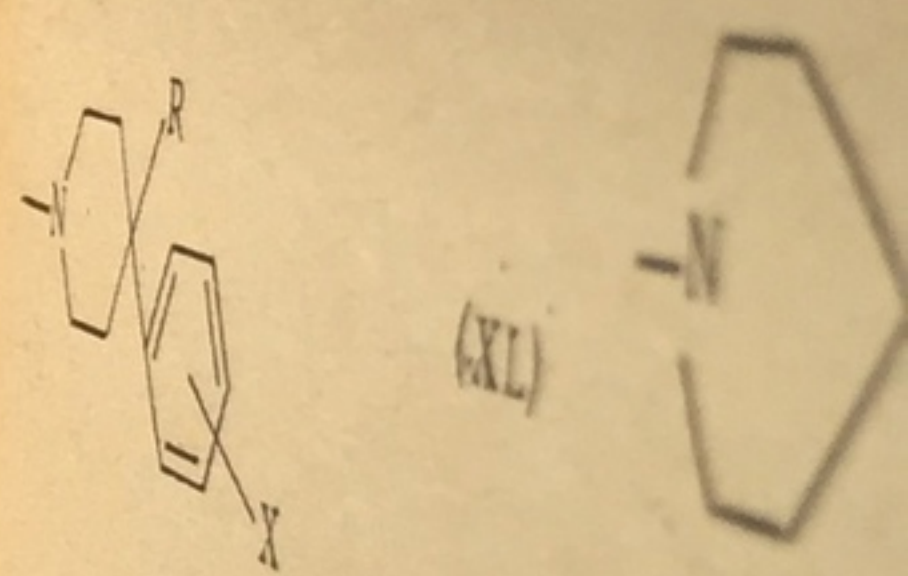
Было синтезировано и подвергнуто фармакологическому скринингу около 5000 соединений, из которых 19 испытали в клинике (Janssen, 1967). Первым препаратом, предложенным для клинического изучения был галоперидол (формула XXXVII, Y=F, X=4=Cl). Изучение зависимости между структурой соединений и их нейротропной активностью позволило установить следующие закономерности:

1) неразветвленная пропильная цепочка между атомом азота и карбонильной группой в аминокетоне обеспечивает оптимальную активность соединений; 2) карбонильная группа является обязательной для структуры молекулы активного нейролептика; 3) наиболее высокой активностью обладают пиперидиновые производные, замена пиперидина другим гетероциклом или нециклической аминогруппой

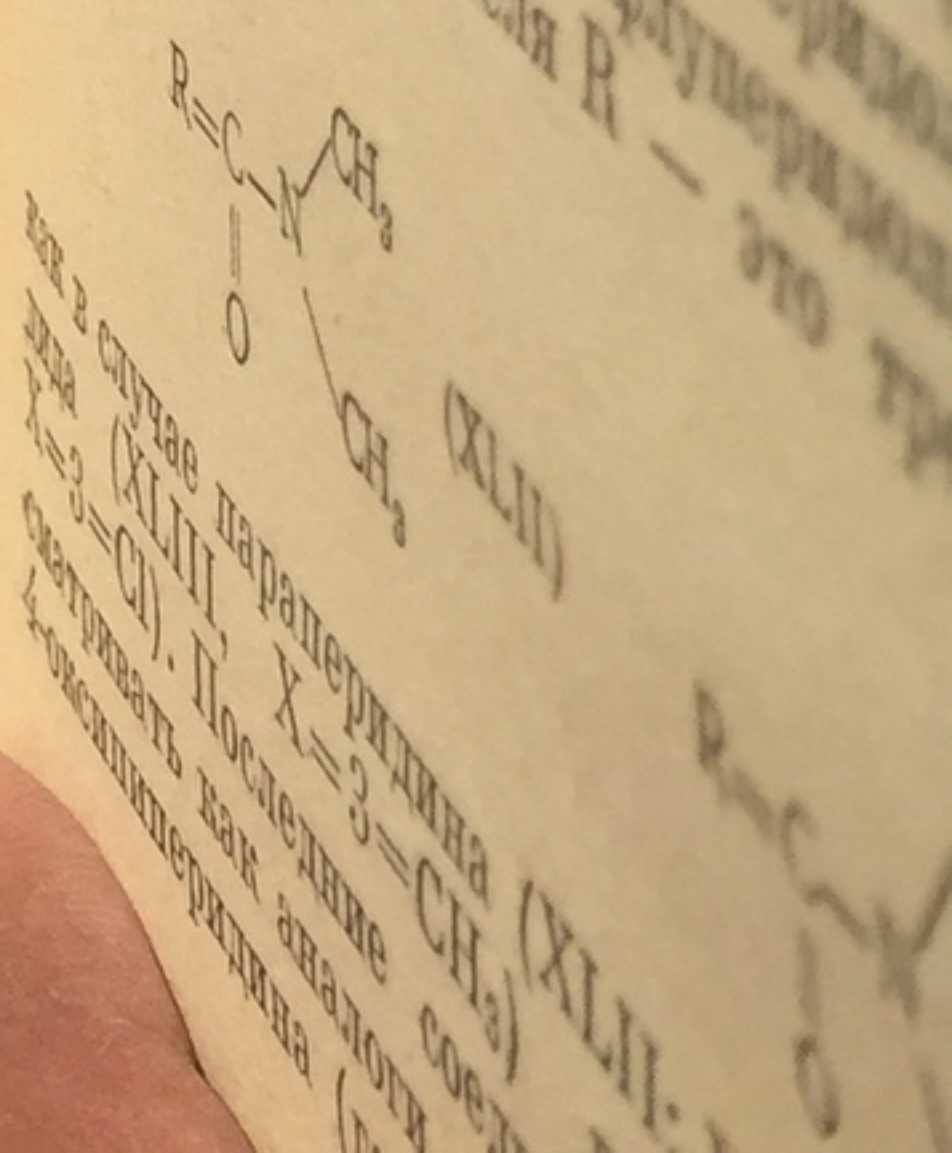
ведет к снижению активности  
и-положение бензольного кольца  
ведет к увеличению активности  
В дальнейшем был получен ряд молекул  
новой части молекулы и синтезированы  
имеющие вместо пиперидина  
(XLVII) или тетрагидропиридина (XLVIII)



Важнейшие с клинической точки зрения  
являются бутирофеноновыми производными  
пиперидина (XL) или 4-анлинопиридина (XLV)



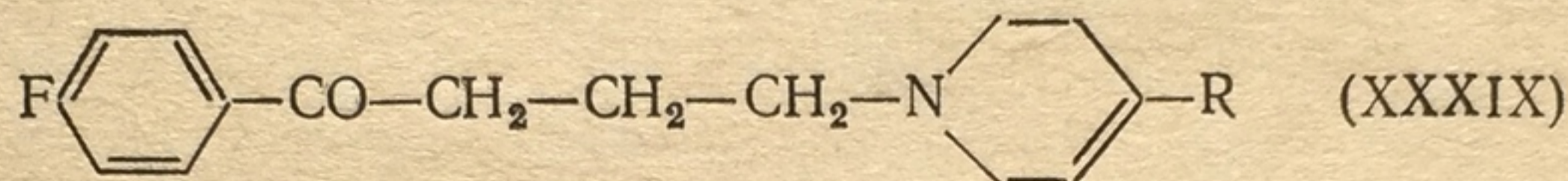
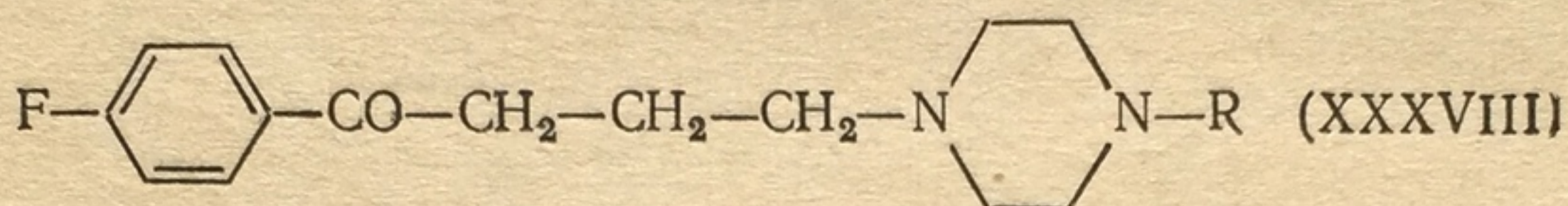
Наиболее активными среди 4-фенилпиперидиновых соединений, у которых в качестве заместителя в карбонильной группе при наличии заместителя в бензольном кольце, соединенном с пиперидином, являются соединения, где R=OH; X=4=Cl для галоперидола и 3=CF<sub>3</sub> для трифлуорперидола. Другой вариант заместителя R — это трифлуорметил (XLII или XLIII),



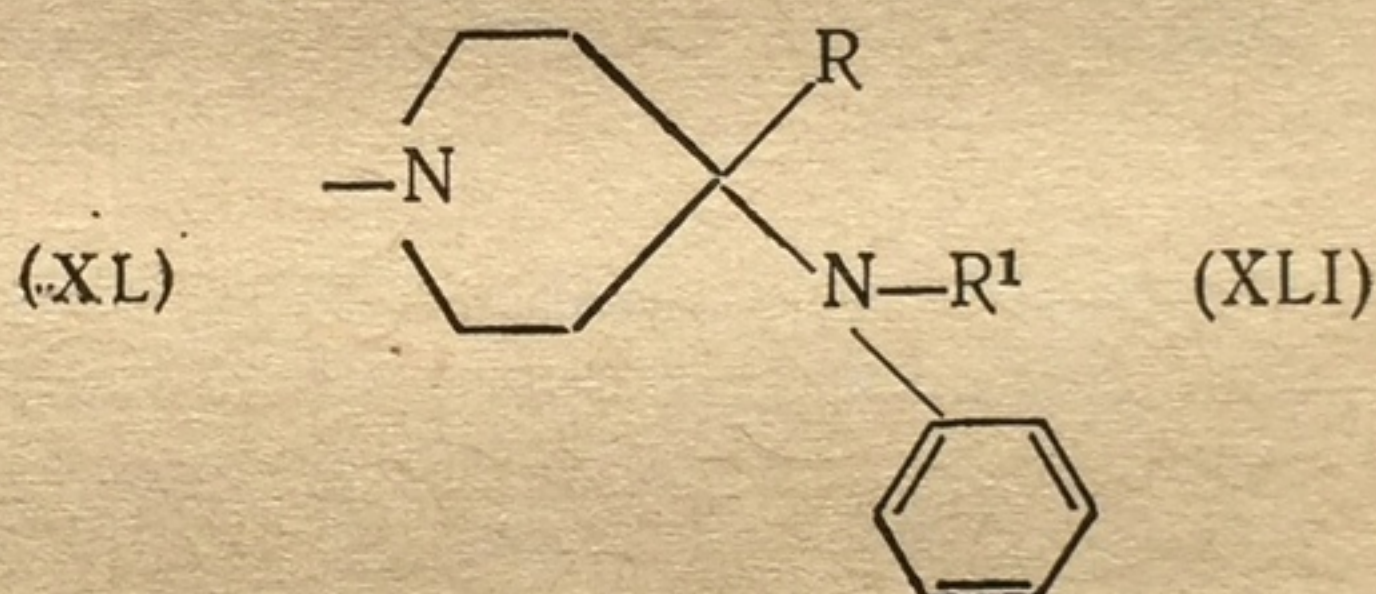
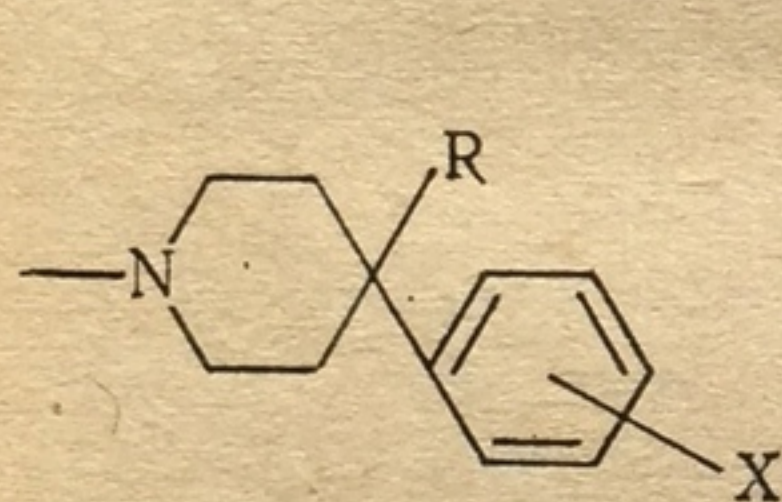


ведет к снижению активности; 4) введение атома фтора в п-положение бензольного кольца у карбонильной группы ведет к увеличению активности соединений.

В дальнейшем был получен ряд модификаций пиперидиновой части молекулы и синтезированы некоторые производные, имеющие вместо пиперидина пиперазин (XXXVIII) или тетрагидропиридин (XXXIX):

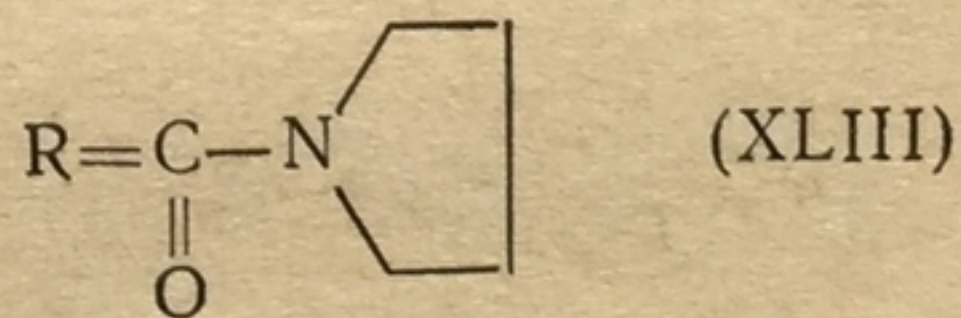
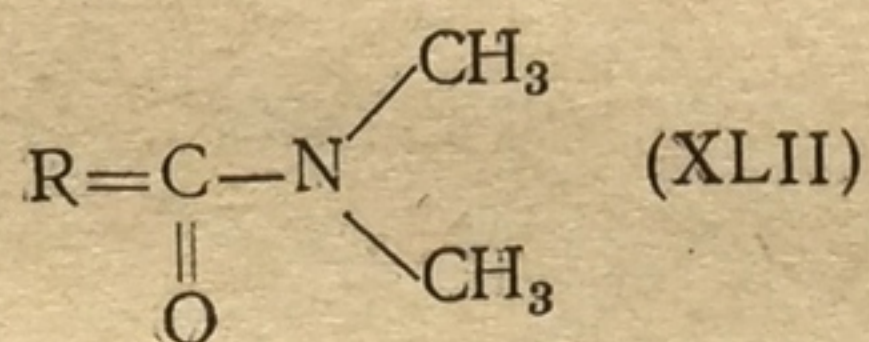


Важнейшие с клинической точки зрения нейролептики являются бутирофеноновыми производными 4-фенилпиперидина (XL) или 4-анилопиперидина (XLI).



Наиболее активными среди 4-фенилпиперидинов оказались соединения, у которых в качестве R присутствует гидроксильная группа при наличии заместителя в ароматическом кольце, соединенном с пиперидином (общая формула XL, где R=OH; X=4=Cl для галоперидола, 4=CH<sub>3</sub> для метилперидола и 3=CF<sub>3</sub> для трифлуперидола).

Другой вариант заместителя R — это третичный амид (XLII или XLIII),

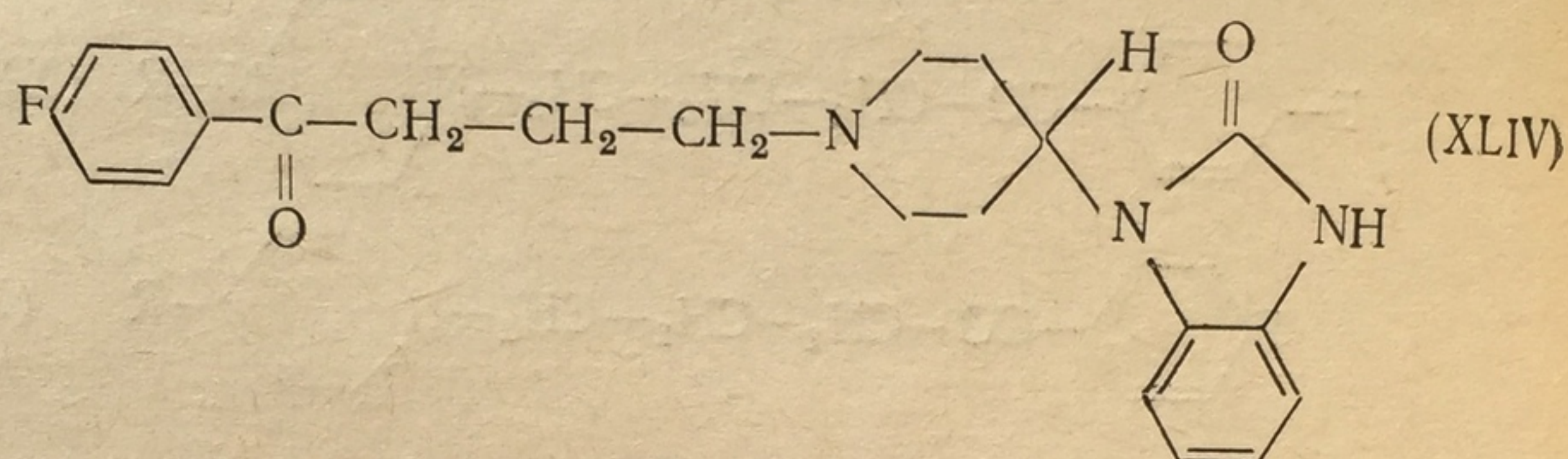


как в случае париперидина (XLII; X=4=Cl), метилперидида (XLIII, X=3=CH<sub>3</sub>) и галоперидида (XLIII; X=3=Cl). Последние соединения, которые можно рассматривать как аналоги соответствующих им производных 4-оксипиперидина (галоперидола и метилперидола), обла-

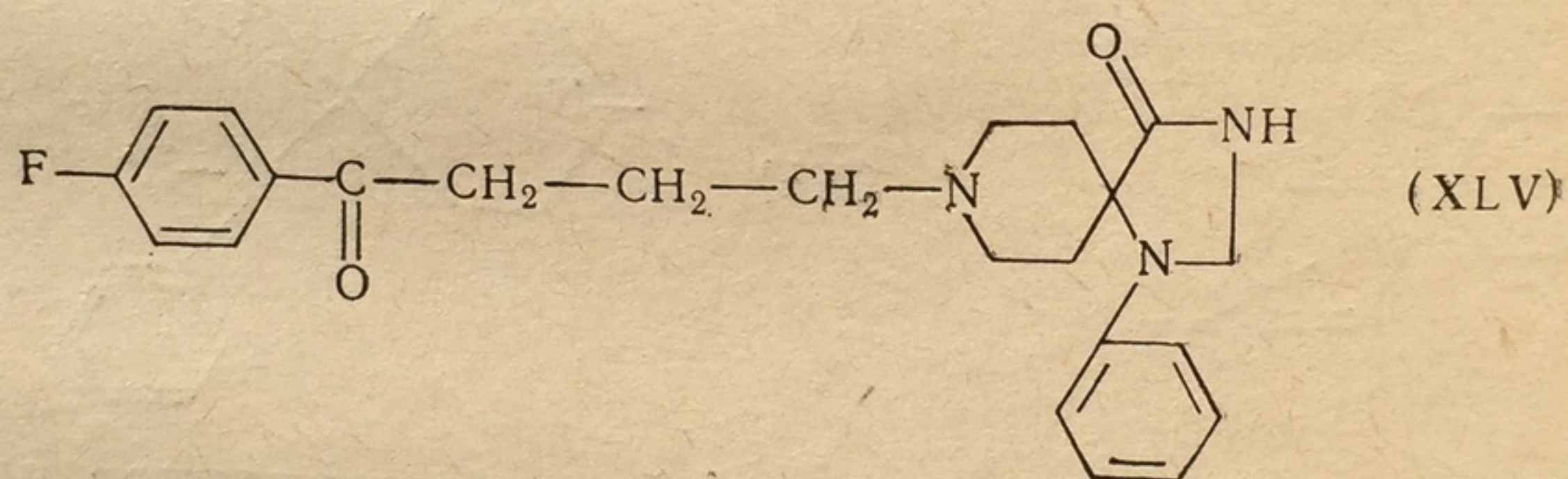


дают высокой нейролептической активностью, однако они не имеют существенных преимуществ и не получили широкого распространения.

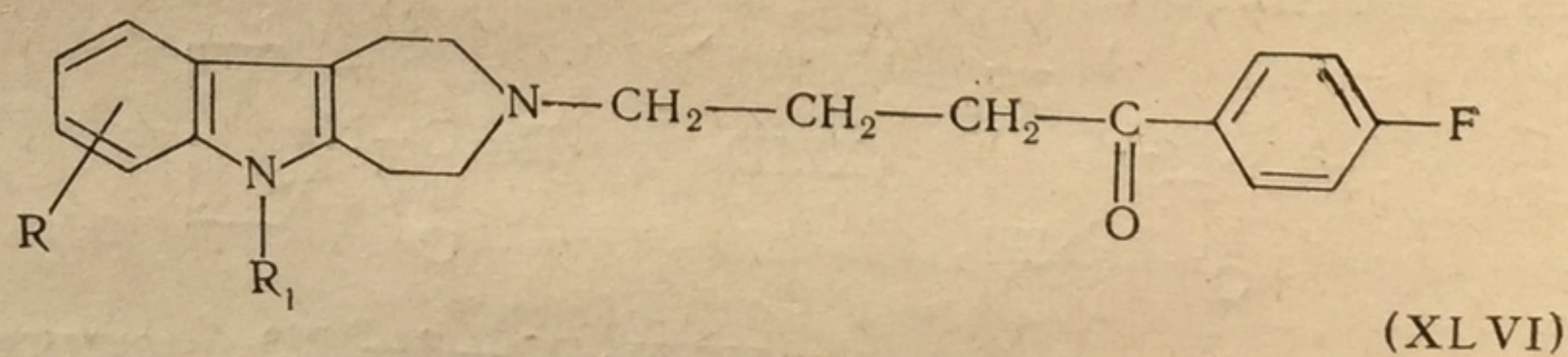
Наиболее интересны из 4-анилинопиперидиновых бутирофенонов производные бензимидазола, к которым относятся бензперидол (XLIV) и его тетрагидропиперидиновый аналог дроперидол (дегидробензперидол).



Высокой активностью обладает также спироперидол, являющийся спиропиперидиновым производным бутирофенона (XLV).



Была предпринята попытка синтезировать бутирофеноны, имеющие в молекуле в качестве аминогруппы тетрагидроазепиноиндольное кольцо (XLVI), однако по нейротропной активности в эксперименте полученные соединения значительно уступали галоперидолу (Hester e. a., 1970).



Первый испытанный в клинике нейролептик бутирофенонового ряда — галоперидол — был синтезирован в лаборатории Janssen (1956). Фармакологическое изучение этого соединения показало, что оно напоминает фенотиазино-

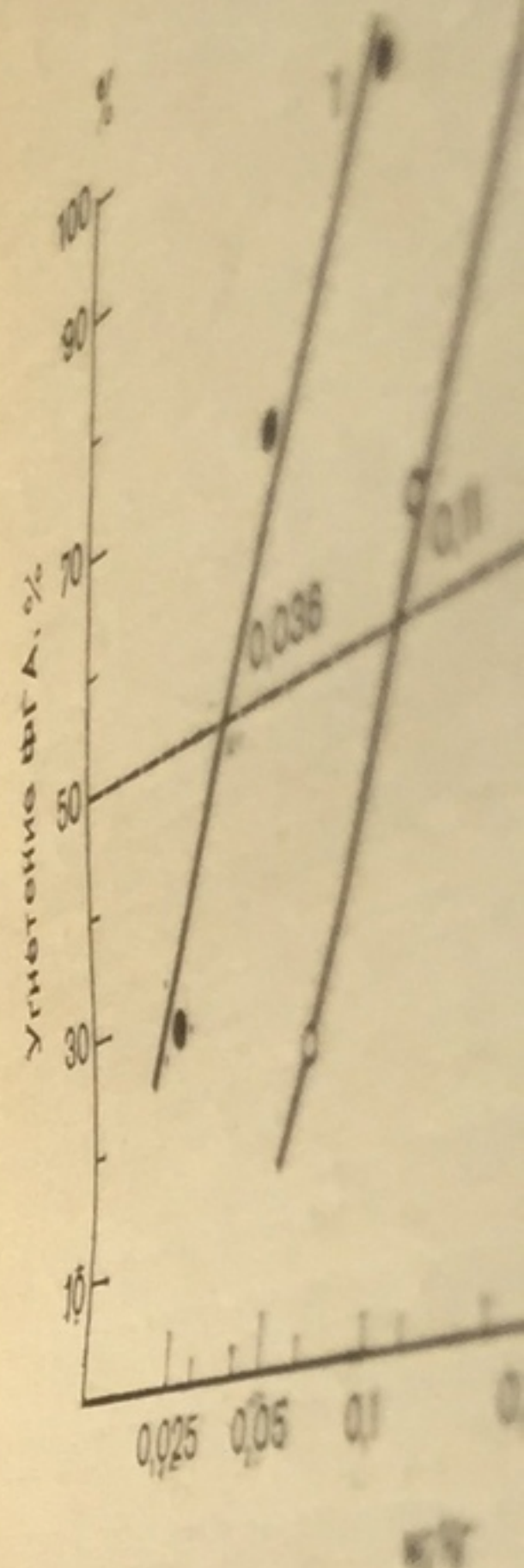


Рис. 8. Активность бутирофеноновых производных по сравнению с фенамином.

1 — триперидол; 2 — галоперидол; 3 — галоперидол в смеси с фенамином (логарифмическая шкала эффекта).

вые нейролептики, в частности, триперидол. Подобно другим нейролептикам, триперидол оказывает успокаивающее влияние на сон, наркоз или паралич. Он не оказывает наркотического действия и не угнетает условно-рефлекторную деятельность каталепсии. В отличие от других нейролептиков, триперидол не влияет на артериальное давление, антагонизм с адреналином проявляется лишь при высоких дозах. Особенностью действия триперидола является его способность в 10—100 раз превосходить галоперидол по противорвотному действию. По характеру действия триперидол отличается от галоперидола тем, что действует на центральную нервную систему, а не на периферическую. Этой особенностью объясняется его способность вызывать галоперидолоподобные эффекты. Этот эффект наблюдается у животных в дозах 0.1—0.2 мг/кг. В дозах 0.1—0.2 мг/кг триперидол вызывает фенотиазиноподобное действие.



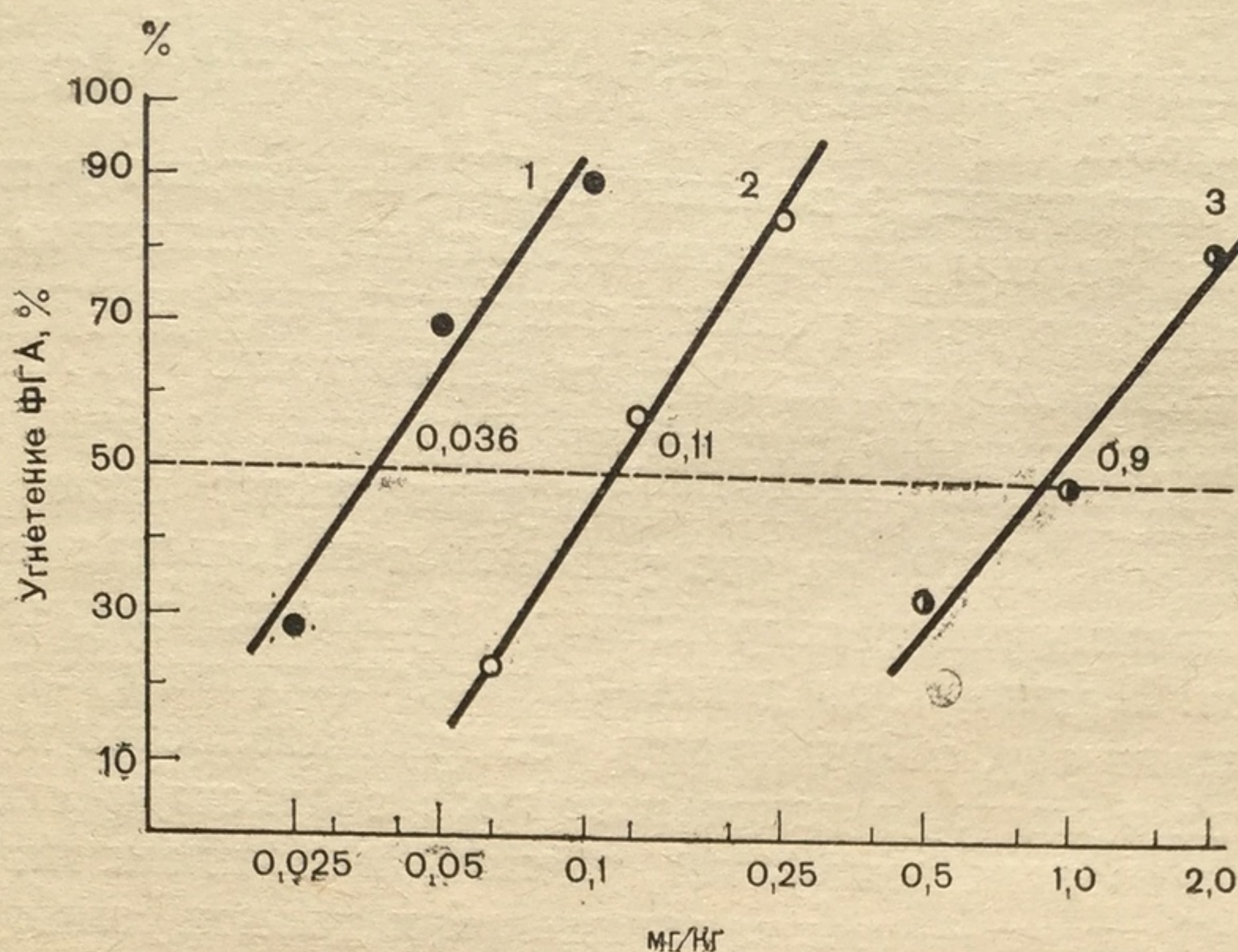


Рис. 8. Активность бутирофеноновых нейролептиков по их антагонизму с фенамином.

1 — триперидол; 2 — галоперидол; 3 — галоанизон. По оси абсцисс — дозы нейролептиков (логарифмическая шкала). По оси ординат — величина эффекта.

вые нейролептики, в частности, трифтазин и этаперазин. Подобно другим нейролептикам галоперидол обладает избирательным успокаивающим влиянием на ЦНС без признаков сна, наркоза или паралича. Этот препарат усиливает эффект наркотических и анальгетических веществ, угнетает условнорефлекторную деятельность, снижает двигательную активность животных, вызывает у них состояние каталепсии. В отличие от аминазина галоперидол существенно не влияет на артериальное давление и вегетативные функции, антагонизм с адреналином и норадреналином проявляется лишь при применении относительно высоких доз. Особенностью галоперидола является мощное противорвотное действие, по силе которого препарат в 50 раз превосходит аминазин. По другим видам центрального действия галоперидол в 10—15 раз активнее аминазина, что следует учитывать при определении его эффективных доз. Характерной особенностью галоперидола, как и других производных бутирофенона, является способность избирательно подавлять стимулирующий эффект фенамина у животных: двигательное возбуждение и стереотипные движения. Этот эффект проявляется у галоперидола в дозах 0,1—0,2 мг/кг (рис. 8). По способности предупреждать фенаминовое возбуждение у мышей триперидол при-



близительно в 3 раза активнее, а галоанизон в 9 раз слабее галоперидола.

Синхронизирующее влияние на ЭЭГ выражено у галоперидола слабее, чем у фенотиазиновых нейролептиков, а при увеличении его дозы у животных возникает двигательное возбуждение, сопровождающееся активацией ЭЭГ. Имеются данные о том, что «точкой приложения» возбуждающего эффекта галоперидола является хвостатое ядро (Nimwich, Glisson, 1967), на что указывает и большая частота экстрапирамидных расстройств у больных, получающих препарат. В механизме действия галоперидола существенную роль играет, по-видимому, его вмешательство в обмен дофамина в мозге, в результате чего возрастает скорость синтеза и распада моноамина, увеличивается концентрация его метаболитов — гомованилиновой и диоксифенилуксусной кислот (O'Keefe e. a., 1970).

Галоперидол применяют главным образом в психиатрии, но в последнее время его довольно широко используют в хирургии, анестезиологии, акушерстве, терапии. При проведении нейролептанальгезии галоперидол сочетают с промедолом или фентанилом; его можно использовать в качестве противорвотного средства. В клинике внутренних болезней галоперидол и дроперидол используют в сочетании с фентанилом для купирования болевого синдрома при стенокардии и инфаркте миокарда (Е. И. Чазов, 1970). Галоперидол способен купировать все состояния возбуждения независимо от их генеза. Наряду с быстро наступающим успокаивающим эффектом (собственно нейролептическое действие) галоперидол в условиях длительного применения оказывает влияние на бред, галлюцинации, психические автоматизмы. В отличие от аминазина и левомепромазина галоперидол, как правило, не вызывает у больных сонливости и психоаффективного безразличия, проявляя даже некоторое стимулирующее действие.

Лечение галоперидолом показано при параноидной шизофрении с преобладанием галлюцинаторно-бредовых явлений без выраженной систематизации бреда, при периодически протекающей шизофрении, маниакальных состояниях, алкогольных, эпилептических и органических психозах, разнообразных невротических состояниях у взрослых и детей.

Галоперидол, как правило, не вызывает каких-либо соматических расстройств, кожные проявления очень редки, хотя отмечено повышение чувствительности к солнеч-



ному свету. Среди побочных явлений от применения препарата на первом месте находится экстрапирамидный синдром паркинсонического типа с преобладанием мышечной гипертонии, сочетающейся с неподвижностью (акинето-гипертонический синдром). Нередки явления акатизии и тасикинезии, наблюдается тремор в дистальных отделах конечностей, иногда у больных отмечаются судороги взора, тризмы жевательной мускулатуры, пароксизмы открытого рта с вытягиванием языка. Реже встречаются кризы моторного возбуждения. Отмечено, что во время лечения галоперидолом могут возникать явления тревоги и страха, возможна бессонница.

Галоперидол можно использовать как один из компонентов нейролептанальгезии в сочетании с фентанилом или другим наркотическим анальгетиком. Имеется опыт применения нейролептанальгезии галоперидолом в комбинации с промедолом (В. Ф. Цель и др., 1969).

В этом случае дают 0,005 г галоперидола вместе с 0,01—0,02 г промедола за 30 мин до операции (премедикация), затем 0,01—0,015 г (0,2—0,25 мг на 1 кг массы тела больного) галоперидола с 0,06—0,08 г (1—1,5 мг/кг) промедола. На этом фоне проводят наркоз закистью азота с кислородом, добавляя в случае надобности нейролептик в дозе 0,0025—0,005 г и промедол (0,01—0,02 г) в вену. Всего на операцию расходуют 0,015—0,02 г галоперидола и 0,1—0,12 г промедола.

Однако значительно большее распространение в анестезиологии получил другой нейролептик этой группы — дегидробензперидол (дроперидол), предложенный специально для нейролептанальгезии<sup>1</sup>. По сравнению с галоперидолом дроперидол обладает более выраженным периферическим действием (в частности, адренолитический эффект при меньшей токсичности) (Janssen, 1963). Интересно отметить, что в клинике дроперидол, проявляя купирующий эффект в отношении умеренно выраженного тревожного возбуждения, а также маниакальных состояний в рамках циркулярного психоза, не обнаруживает собственно антипсихотического действия (влияния на бредовую и галлюцинаторную симптоматику) (Girard, Blondel, 1972). Таким образом, дроперидол можно считать нейролептиком узкого, главным образом, анестезиологического профиля.

<sup>1</sup> О фармакологических аспектах нейролептанальгезии см. главу 5.



Галоперидол, оказывая успокаивающее влияние на больных с явлениями напряженности, тревоги и страха, широко распространен в лечении пограничных состояний, главным образом психоневрозов. В последнее время усиливается тенденция использовать нейролептики в малых дозах, в том числе галоперидол, для получения транквилизирующего эффекта, одновременно ограничивая применение бензодиазепиновых транквилизаторов (Lingl, 1973). Галоперидол с успехом применяют для лечения детей и подростков с расстройствами поведения и эмоциональными нарушениями (Grabowski, 1973).

Из других бутирофеноновых производных наиболее широкое использование получил трифлуперидол (триперидол, триседил), который по экспериментальным данным в 2—3 раза активнее галоперидола. Еще более высокой активностью обладает спироперидол, пока еще широко не применяющийся в клинике (Janssen, 1967). По мнению многих клиницистов, триперидол является самым мощным из всех известных в настоящее время нейролептиков и обладает наряду с «глобальным» антипсихотическим эффектом также и избирательным влиянием на параноидную симптоматику. Продуктивная симптоматика быстро подвергается обратному развитию, у пациентов появляется критика к болезненным переживаниям. Заметный терапевтический эффект отмечен при злокачественной форме психоза, не поддающейся другим видам терапии. Экстрапирамидные расстройства встречаются у 92% больных, леченных триперидолом (А. А. Ежков, 1968). Особенно сильно триперидол наряду с выраженным нейролептическим действием является отчетливый стимулирующий эффект (Т. А. Дружинина, Е. Д. Соколова, 1970).

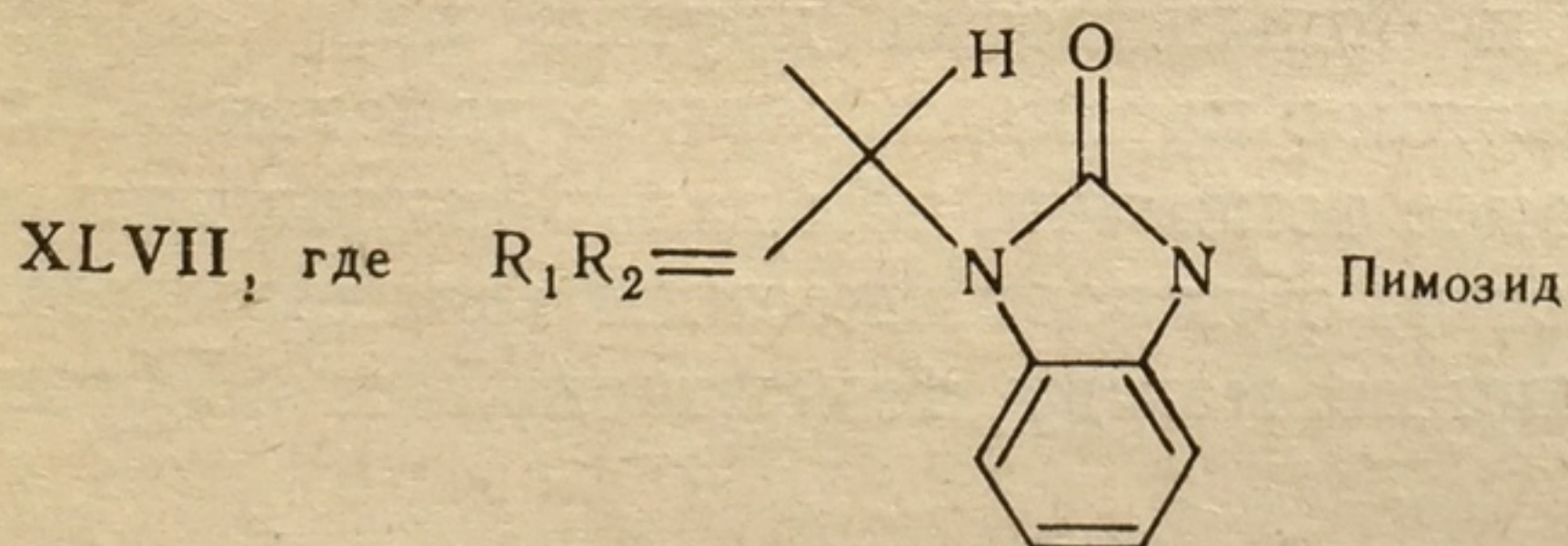
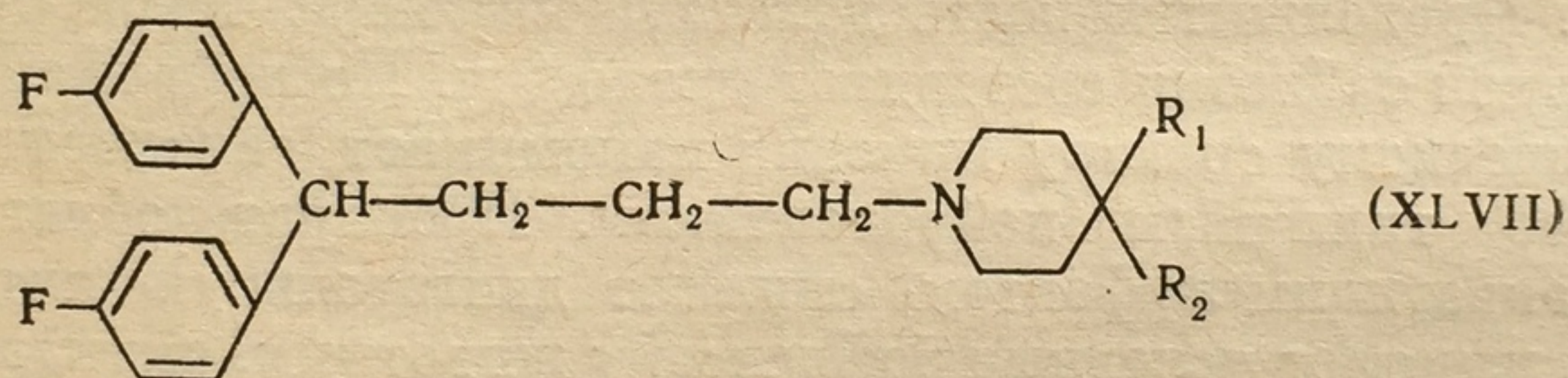
Галоанизон, известный в Советском Союзе под названием меторин, успешно использовали в психиатрии до появления более активных нейролептиков типа триперидола (Г. Я. Авруцкий и др., 1963). Фармакология меторина изучена С. К. Германе и А. А. Кименис (1968). Имеются данные о применении меторина в сочетании с наркотическими анальгетиками при нейролептанальгезии (Р. И. Федорова, 1969).

Из других бутирофенонов в клинике изучали метилперидол (моперон), дипиперон, бензперидол. Последний препарат оказался высоко эффективным при лечении хронического болевого синдрома (Lutzenkirchen, Merteus, 1970). Однако существенных преимуществ перед известными ней-



ролептиками эти вещества не имеют, поэтому они широко-го применения не получили. Заслуживает внимания воз-можность использования бутирофеноновых нейролептиков в качестве антиэметических средств в хирургии и акушер-стве, так как они, по-видимому, отрицательно не влияют на беременных (Ayd, 1972), а также как препаратов против укачивания. Имеются данные о том, что дроперидол в сочетании с фентанилом оказывает благоприятный эффект при патологическом спонтанном нистагме с явлениями тошноты, рвоты и головокружения (Boedts, Wanderhove, 1969).

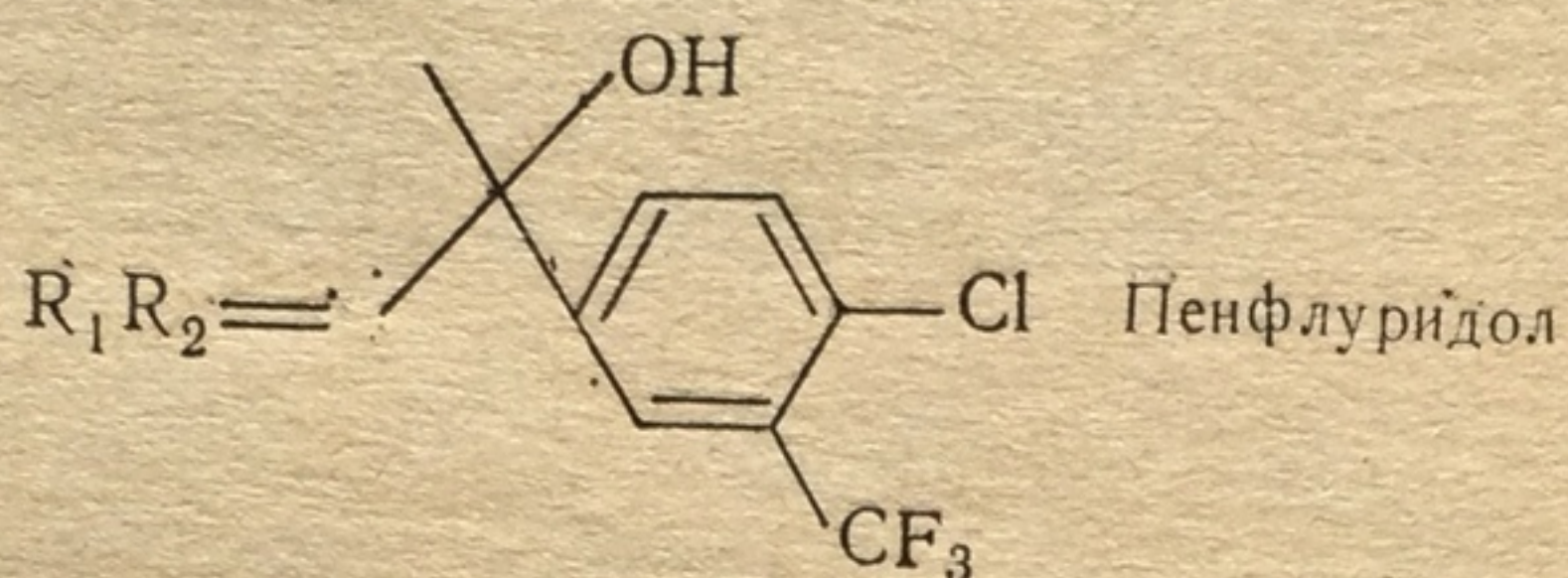
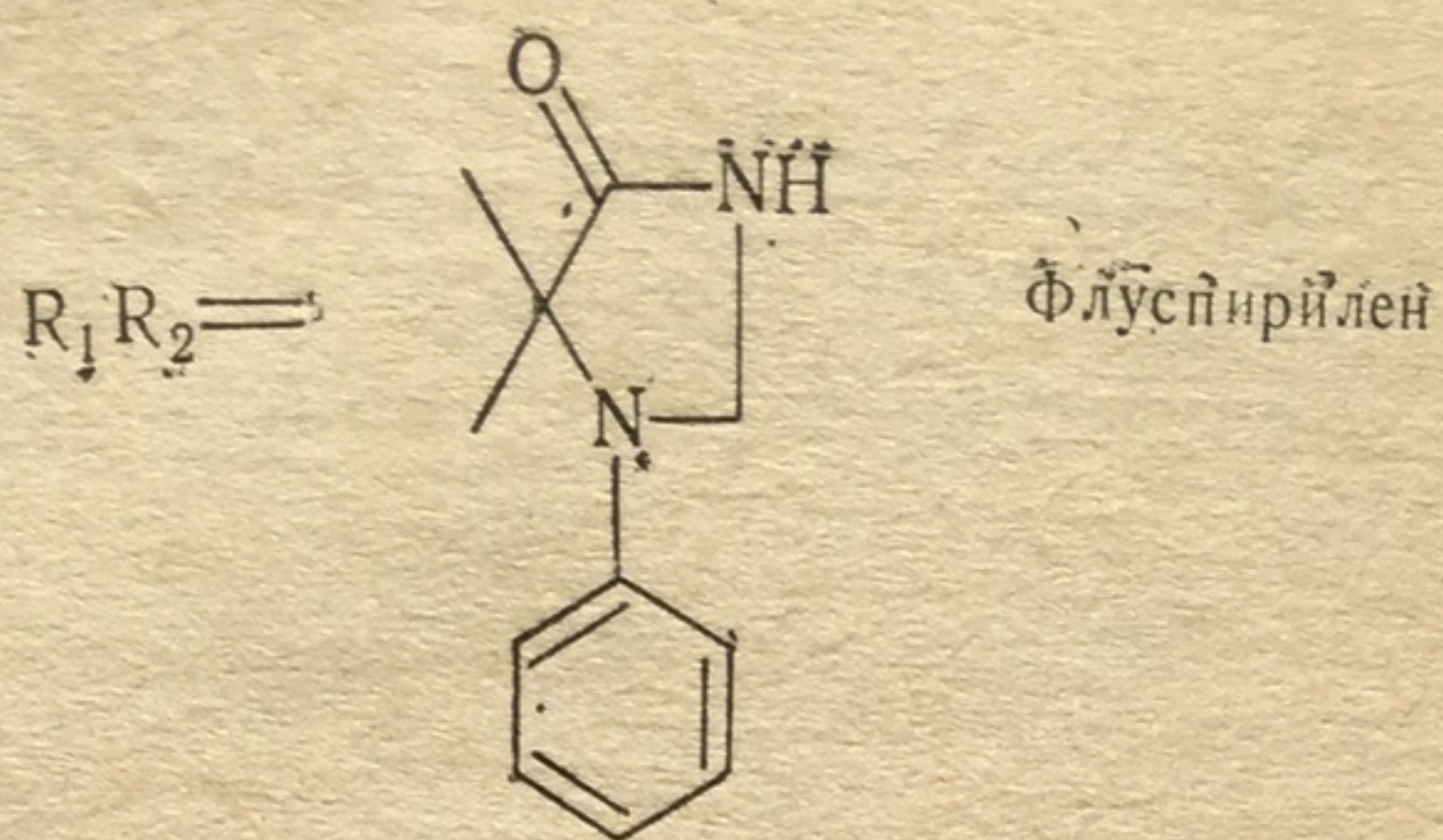
В последнее время появились сообщения о новой в хи-мическом отношении группе нейролептиков, структурно близких к производным бутирофенона. Janssen с соавтора-ми (1970) предложили для клинических испытаний соеди-нения с общей формулой XLVII. Их можно рассматривать как 4,4'-бис (п-фторфенил)-бутильные аналоги известных ранее бутирофенонов.



Не трудно видеть, что пимозид является аналогом бенз-перидола, а флуспирилен близок по структуре к спиропе-ридолу. Литературные данные указывают на высокую эффективность представителей новой группы нейролепти-ков в условиях длительной поддерживающей терапии пси-хических заболеваний. Так, одна инъекция флуспирилена в виде мелкокристаллической суспензии обеспечивает терапевтический эффект в течение недели (Bobon e. a., 1968 b; Immich e. a., 1970).

Пимозид по силе антипсихотического действия превос-ходит галоперидол и приближается к триперидолу, от кото-рого отличается более выраженным активирующим эффек-





том (В. К. Бочкарев, И. С. Козырева, 1970; Bobon e. a., 1968). Препарат оказался эффективным как при острых, так и хронических случаях шизофрении (Arfwidsson e. a., 1971). Продолжительность действия пимозиды после приема одной таблетки составляет около 6 ч. По нейрофармакологическому спектру пимозид напоминает галоперидол, являясь типичным нейролептиком. Препарат обладает успокаивающим эффектом, снижает двигательную активность, угнетает условные рефлексы у животных, оказывает избирательный противорвотный эффект. Характерной чертой пимозиды как и большинства других нейролептиков является его выраженное каталептогенное действие. Пимозид значительно менее токсичен, чем галоперидол или амиперидон, и в связи с этим обладает высоким терапевтическим индексом (соотношение между токсической и эффективной дозами).

Препарат применяют в качестве антипсихотического средства при поддерживающей терапии больных, которым показано лечение нейролептиками. Пимозид эффективен при галлюцинаторных и бредовых состояниях, оказывает положительное действие в отношении налаживания контактов больных с окружающими, их социальных связей и адаптации, что позволяет считать его важным компонентом реабилитации больных шизофренией (Kudo, 1972). Имеются данные об эффективности пимозиды при расстройствах поведения у детей и подростков с недостаточной социальной адаптацией. Побочные эффекты при применении пимозиды — экстрапирамидные расстройства, реже сонливость, возбуждение.



Другой препарат этой группы — флуспирилен — обладает более длительным эффектом (1 нед после однократной внутримышечной инъекции) и тем самым может быть отнесен к нейролептикам пролонгированного действия. Как и пимозид, флуспирилен обладает типичным для нейролептиков спектром действия, близким к спектру галоперидола. Препарат нерастворим в воде и применяется внутримышечно в виде мелкокристаллической суспензии. Выводится из организма медленно.

В опытах с меченым флуспириленом было показано, что экскреция нейролептика с мочой и калом происходит с постоянной скоростью — около 4—5% в день от введенной дозы, после чего скорость выведения уменьшается и через 27 дней составляет 0,5—1% от введенной дозы. Всего за 27 дней выделяется около 60—70% радиоактивной метки. Продолжительность нейролептического действия препарата объясняется его медленной абсорбцией из места введения, где на 27-й день еще удается обнаружить около 30% метки, связанной с неизмененным флуспириленом (Neukants, 1969). Интересно отметить, что наибольшая концентрация меченого флуспирилена была найдена в хвостатом ядре мозга. Препарат оказался малотоксичным как при однократном, так и при длительном введении.

Как и другие нейролептики флуспирилен обнаруживает высокоизбирательный антагонизм по отношению к возбуждающим эффектам фенамина и апоморфина у животных, при этом стереотипия подавляется более избирательно, чем двигательное возбуждение. Последнее наряду с каталептогенными свойствами свидетельствует о «стриatotропности» действия препарата. Это хорошо согласуется с выраженностью экстрапирамидных расстройств при применении флуспирилена в клинике. Как и следовало ожидать, препарат обладает противорвотным действием у собак с апоморфиновой рвотой и действует эффективнее флуфеназина-энантата в 30 раз. Антиэметический эффект флуспирилена наступает через 4 ч, а флуфеназина-энантата только через сутки после инъекции.

В дозах, равных 0,05—0,1 мг/кг, флуспирилен вызывает у животных каталепсию и угнетает условные рефлексy. Влияние на сердечно-сосудистую систему и вегетативные функции, адрено- и холиноблокирующие свойства у флуспирилена мало выражены. Отмечают наличие спазмолитического и антигистаминного эффектов препарата. В клинике он оказался эффективным как нейролептик, близкий



по психофармакологическому спектру к галоперидолу (Naase e. a., 1968). Отчетливый антипсихотический эффект был получен у 72% больных шизофренией, лечившихся флуспириленом. Препарат вводили 1 раз в неделю в дозах, колебавшихся от 1,25 до 10 мг, в среднем 3,74 мг. Продолжительность стойкого антипсихотического эффекта составила 7—10 дней после введения 5—6 мг препарата. Побочное действие проявлялось в виде утомляемости, беспокойства, дискинетических расстройств.

Флуспирилен применяют главным образом для проведения поддерживающей терапии, в том числе в амбулаторных условиях больным, которым показано лечение нейролептиками. К преимуществам флуспирилена в этом отношении можно отнести все особенности действия других пролонгированных нейролептиков.

Относящийся к этой группе препаратов пенфлуридол близок к пимозиду и флуспирилену как по структуре, так и по фармакологическим свойствам. Он обладает способностью блокировать возбуждающий эффект фенамина у животных (Miele e. a., 1972), что характерно для нейролептиков и расценивается как результат блокады дофаминовых рецепторов мозга. Продолжительность эффекта пенфлуридола в эксперименте составляет 7 дней. У больных с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой препарат, вводимый с интервалами в 3—7 нед, оказывал положительное влияние на работоспособность и улучшал социальную адаптацию к окружающей среде (Mormont, 1972).

Таким образом, создание новой группы нейролептиков с продолжительностью психотропного действия 1—7 дней, явилось ценным дополнением к имеющемуся арсеналу препаратов обычного и пролонгированного типа.

Метод

Широкое разв.  
новых активных  
дало необходим  
исследования, по  
вать вновь синте  
зрения их абсо  
действия, сравнен  
тивы клиническо  
карственных сред  
ского профиля, с  
тельной областью  
большая часть вс  
логии.

Обсуждению со  
венных веществ, м  
дований посвяще  
статьи и руково  
М. Д. Машковский  
1973; В. В. Гадура  
1964; Turner, 1965.

Предсказание в  
психотропного эф  
воздействия на пси  
ется одной из наиб  
гии. Невозможнос  
стройств в опыта  
многих других слу  
ке методов, основа  
ранее корреляции.  
В принципе все  
мя для эксперимен  
можно разделить на  
исследования повед



### Глава 3

## Методы нейрофармакологического скрининга

Широкое развитие исследований, связанных с поисками новых активных нейро- и психотропных препаратов, сделало необходимой разработку соответствующих методов исследования, позволяющих сравнительно быстро оценивать вновь синтезируемые химические соединения с точки зрения их абсолютной активности, характера и спектра действия, сравнения с известными препаратами и перспективы клинического использования. Изыскание новых лекарственных средств, особенно нейропсихофармакологического профиля, сделалось в последнее время самостоятельной областью, на долю которой приходится едва ли не большая часть всех исследовательских работ по фармакологии.

Обсуждению современных принципов поиска лекарственных веществ, методологии и методике подобных исследований посвящены в настоящее время специальные статьи и руководства (В. В. Закусов, 1964, 1967; М. Д. Машковский, 1970а; Н. К. Барков, В. В. Закусов, 1973; В. В. Гацур, 1974; Smith, 1961; Laurence, Bacharach, 1964; Turner, 1965, и др.).

Предсказание в эксперименте на животных возможного психотропного эффекта химического вещества, т. е. его воздействия на психическую деятельность человека, является одной из наиболее сложных проблем психофармакологии. Невозможность моделирования психических расстройств в опытах на животных (вполне доступного во многих других случаях) заставляет обратиться к разработке методов, основанных на аналогии или обнаруженной ранее корреляции.

В принципе все методы, используемые в настоящее время для экспериментальной оценки психотропных веществ, можно разделить на следующие основные группы: методы исследования поведения животных, регистрация биоэлектрической активности мозга, нейрохимические и морфоло-



гические методы, изучение вегетативных и гормональных реакций организма, использование различных фармакологических веществ — анализаторов (В. В. Закусов, 1973). Разумеется, все эти методы относятся к этапу доклинической оценки нового вещества и не могут предсказать эффекта препарата на человеке. Последнее целиком относится к области клинической фармакологии.

Для определения методики современного подхода к выявлению среди массы вновь синтезируемых химических соединений потенциально активных фармакологических веществ, предложен специальный термин «фармакометрика», т. е. измерение фармакологической активности препарата. Принято различать общие и частные методические вопросы, связанные с выявлением фармакологической активности. Мы рассмотрим лишь вопросы, связанные с методикой отбора (или «скрининга», просеивания) веществ, влияющих на ЦНС. Из двух принципиально различных подходов к созданию новых лекарственных веществ — направленного синтеза и эмпирического поиска — мы были связаны преимущественно с первым, представлявшимся нам более результативным. В самом деле, по данным Ariens<sup>1</sup>, из 3000 исследованных по эмпирическому принципу веществ только 1 соединение достигает стадии клинического применения. По другим данным, указанное соотношение составляет 1:1000 (Smith, 1961). Исходная предпосылка о том, что среди исследуемых соединений будут отбираться лишь вещества с центральным действием, позволяет ограничить число повседневно используемых методов скрининга несколькими простыми процедурами<sup>2</sup>.

В соответствии с задачами, которые стоят перед фармакологом, занятым поисками новых лекарственных веществ, можно выделить несколько этапов скрининга: 1) выявление активных соединений (независимо от абсолютной величины этой активности и соотношения ее с токсическими эффектами); предварительное определение характера активности вещества (снотворное, стимулятор, анальгетик и т. п.), 2) установление принадлежности нового соединения к определенному классу фармакологических веществ; выяснение сравнительной активности путем сопоставле-

<sup>1</sup> Цит. по М. Д. Машковскому (1970а).

<sup>2</sup> Исходя из этих же соображений, термин «скрининг» мы будем в дальнейшем понимать в узком смысле как выявление преимущественно центральной нейротропной активности веществ.

ния нового соединения с типом  
ного класса веществ; 3) изучение  
токсических эффектов препарата  
его длительном применении.  
Таким образом, доклинический  
исключает три основных этапа  
мин «скрининг» должен применяться.

### Методика первого (первичного)

К методам скрининга следуют следующие приемы, используемые для выявления новых активных соединений, обладающих нейротропными эффектами: наркотического, противосудорожного, спазмолитического, каталептогенного, слабляющего, судорожного и т. д.

Выявление большинства из них не требует какой-либо дорогостоящих приборов. Главным на этом этапе следует считать наблюдение за поведением животных, дополненное несколькими (рефлексы позы, мышечный тонус, реакция на боль, походка, слезотечение и т. п.). Опыты проводятся в доступном и дешевом виде: в пробирках или в логарифмических шкалах (10, 20, 40, 80, 160 мг/кг и т. п.), с тем, чтобы получить на первом экономном расходе не превышающих доз. Опыты часто проводятся в эксперименте с использованием первого эксперимента до достижения дозы, при которой наблюдаются эффекты. Получив первое представление о характере действия препарата, приступают к проведению более детальной методики «пролонгирования» действия. Способность препарата оказывать седативное действие



ния нового соединения с типичным представителем данного класса веществ; 3) изучение возможных побочных и токсических эффектов препарата, могущих возникнуть при его длительном применении (исследование безопасности).

Таким образом, доклиническая оценка нового препарата исключает три основных этапа исследований, причем термин «скрининг» должен применяться лишь к первому из них.

### Методика первого этапа скрининга (первичного отбора)

К методам скрининга следует отнести все экспериментальные приемы, используемые при первичном отборе новых активных соединений, т. е. методы выявления нейротропных эффектов: наркотического, снотворного, седативного, противосудорожного, стимулирующего, болеутоляющего, каталептогенного, центрального мышечнорасслабляющего, судорожного и т. д.

Выявление большинства из перечисленных видов активности не требует какой-либо специальной техники или дорогостоящих приборов. Главным методом исследования на этом этапе следует считать наблюдение за поведением животных, дополненное несколькими простейшими тестами (рефлексы позы, мышечный тонус, ширина зрачков, реакция на боль, походка, способность удерживаться на вращающемся стержне, сохранение неудобного положения тела и т. п.). Опыты проводят на белых мышах — наиболее доступном и дешевом виде животных. Вещества вводят внутрибрюшинно в логарифмически возрастающих дозах (10, 20, 40, 80, 160 мг/кг и т. д.). Каждую дозу нового вещества испытывают на группе, состоящей из 2—3 мышей, с тем, чтобы получить максимальную информацию при экономном расходовании нового соединения, количество которого часто не превышает 0,1—0,2 г. В этом же первом эксперименте обычно удается получить представление об ориентировочной токсичности вещества, так как дозы увеличивают до достижения летального эффекта. Получив первое представление об эффективных и летальных дозах, приступают к проведению следующих тестов.

**Методика «продолгования» наркотического эффекта тиопентал-натрия.** Способность усиливать эффект барбитуратов характерна для многих веществ, обладающих «скрытыми» седативными свойствами. Впервые этот тест был



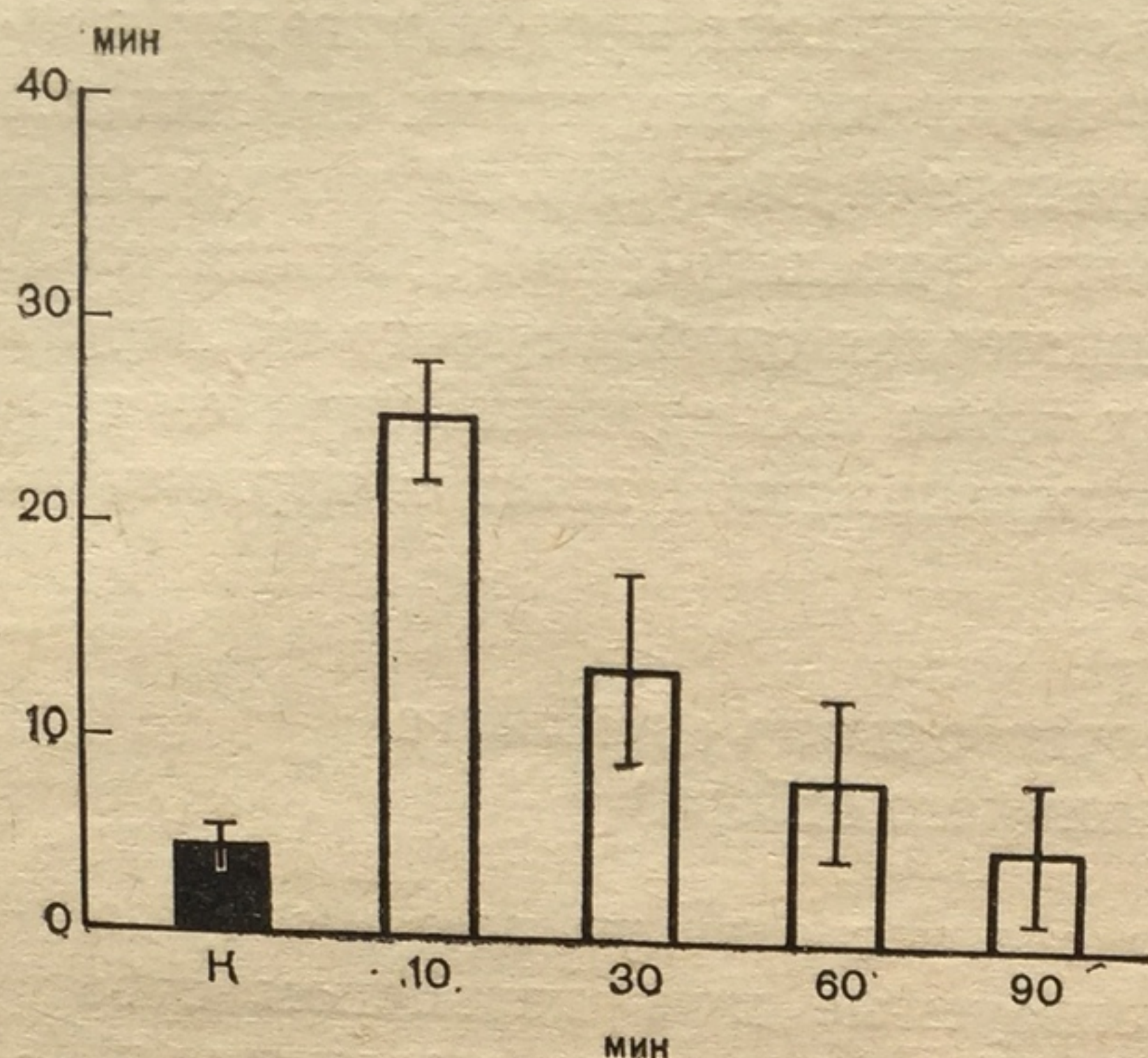


Рис. 9. Наркотический эффект тиопентал-натрия у мышей (30 мг/кг), вводимого внутривенно в разные сроки после азабутирона.

К — контроль. По оси абсцисс — время между введением азабутирона и наркотика, по оси ординат — продолжительность сна.

предложен для выявления центрального действия антигистаминных препаратов (Winter, 1948), позднее он занял прочное место в программах скрининга.

Тест обладает высокой чувствительностью и весьма адекватен для первичного выявления депримирующего эффекта новых соединений не только наркотиков и снотворных, но также и нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, центральных миорелаксантов и многих других веществ с центральным компонентом действия. Соединение с предполагаемой нейротропной активностью инъецируют группе, состоящей из 5—10 мышей, за 15—30 мин до внутривенного введения тиопентал-натрия в дозе, равной 30 мг/кг. Продолжительность бокового положения контрольных животных в этих условиях составляет 3—4 мин. Метод дает представление не только о действующих дозах, но и о глубине нейротропного эффекта нового соединения. Его можно использовать также для суждения о продолжительности нейротропного действия новых препаратов. В последнем случае тиопентал-натрий вводят через разные интервалы времени после изучаемого соединения, обычно через 15, 30, 60, 120, 180 и 240 мин. Полученная в этом случае кривая служит косвенным отражением «фармакокинетики» нового препарата (рис. 9).

**Методика «потенцирования» наркотического эффекта подпороговой дозы тиопентал-натрия.** Необходимость использования данного теста связана с тем, что многие вещества способны вызывать эффект «продлонгирования» за счет ингибирования микросомных ферментов печени,

ответственных за ин-  
ством обладают, в час  
водные феноптиазина  
(Ю. И. Вихляев, В.  
от этих «ложных» по  
ным механизмом поте  
личивать продолжите  
барбитуратов, но и ус  
наркотика, т. е. пони  
ного к действию барби

В данном варианте  
введение тиопентал-на  
мости от сезонных коле  
жение возникает не бо  
шей. Если введенное до  
чивает число «заснувш  
зависит от дозы изучае  
рассматриваться как «  
е. а., 1955).

Результаты опытов с  
альтернативной форме  
Литчфилда и Уилкоксо  
числением 50-процент  
Активность препарата п  
количественной характе  
«спектра».

В качестве примера  
определению потенциру  
ков — аминазина и лево  
Из данных табл. 9 ви  
эффекта левомепромази  
Это соответствует извест  
наличии у левомепромази  
лее выраженного седати  
1960).

Отчетливый эффект по  
том, что в основе данно  
действие. Такой вывод мо  
ми дополнительными ме  
сти, опытами с так наз  
животных в ответ на вв  
фоне пробуждения от  
наиболее часто испол  
дающий непродол



ответственных за инактивацию барбитуратов. Таким свойством обладают, в частности, холинолитики, 10-ацилпроизводные фенотиазина и некоторые другие соединения (Ю. И. Вихляев, В. М. Авакумов, 1967, и др.). В отличие от этих «ложных» потенциаторов вещества с нейротропным механизмом потенцирования способны не только увеличивать продолжительность наркотического действия барбитуратов, но и усиливать эффект подпороговой дозы наркотика, т. е. понижать порог чувствительности животного к действию барбитурата.

В данном варианте опытов используют внутривенное введение тиопентал-натрия в дозе 12—15 мг/кг (в зависимости от сезонных колебаний), при которой боковое положение возникает не более, чем у 1 из 20 подопытных мышей. Если введенное до тиопентал-натрия вещество увеличивает число «заснувших» животных, а этот эффект зависит от дозы изучаемого соединения, последнее может рассматриваться как «истинный» потенциатор (Brodie *et al.*, 1955).

Результаты опытов с «потенцированием» учитываются в альтернативной форме и поддаются обработке по методу Литчфилда и Уилкоксона (М. Л. Беленький, 1963) с вычислением 50-процентных эффективных доз (ЭД<sub>50</sub>). Активность препарата по тесту потенцирования является количественной характеристикой его фармакологического «спектра».

В качестве примера приведем результаты опыта по определению потенцирующей активности двух нейролептиков — аминазина и левомепромазина (табл. 9).

Из данных табл. 9 видно, что по силе потенцирующего эффекта левомепромазин в 3 раза превосходит аминазин. Это соответствует известному в клинике представлению о наличии у левомепромазина по сравнению с аминазином более выраженного седативного эффекта (Lambert, Revol, 1960).

Отчетливый эффект потенцирования свидетельствует о том, что в основе данного явления лежит нейротропное действие. Такой вывод может быть подтвержден некоторыми дополнительными методическими приемами, в частности, опытами с так называемым повторным засыпанием животных в ответ на введение вещества-потенциатора на фоне пробуждения от наркоза. Из других барбитуратов наиболее часто используют гексенал, в опытах на крысах дающий непродолжительный и хорошо воспроизводимый



Таблица 9

Сравнительная активность аминазина и левомепромазина по тесту потенцирования наркотического действия тиопентал-натрия у мышей

Вещество	Доза, мг/кг	Эффект (боковое положение)		ЭД <sub>50</sub>	Относительная активность
		по числу животных	%		
Контроль <sup>1</sup>	—	0/10	0		
Аминазин	1,4	2/10	20	2,3 (1,85 ÷ 2,85)	1,0
	2,2	5/10	50		
	2,6	6/12	50		
	3,4	8/12	67		
	4,0	10/12	83		
Левомепромазин	0,25	0/10	0	0,76 (0,52 ÷ 1,1)	3,01
	0,5	3/10	30		
	1,0	6/10	60		
	1,4	8/10	80		
	2,0	9/10	90		

<sup>1</sup> Контроль — введение 12 мг/кг тиопентал-натрия в вену.

Примечание. Здесь и в последующих таблицах в скобках приведены доверительные интервалы средней при  $P = 0,05$ .

наркотический эффект (при дозе 50 мг/кг внутривенно сон продолжается 12—15 мин).

Значительный интерес представляет использование барбитал-натрия, так как это соединение не инактивируется в печени (Mark, 1963). Поэтому усиление его наркотического эффекта может быть достигнуто лишь за счет нейротропного влияния. Действительно, аминазин увеличивает продолжительность снотворного эффекта барбитал-натрия, в то время как холинолитики — спазмолитин и хлорацетил — не оказывают подобного влияния, значительно усиливая вместе с тем эффект другого барбитурата — гексенала (Ю. И. Вихляев, В. А. Авакумов, 1967).

Методика измерения двигательной активности. Одним из важнейших методов скрининга является измерение двигательной активности мелких животных (обычно белых мышей, реже крыс). Для этого используют аппараты различной конструкции. Мы пользовались актометром, представляющим собой 40-канальную установку, которая позволяет одновременно разделять регистрировать двига-



тельную активность 40 мышей или 20 крыс (К. С. Раевский, В. А. Тимофеев, 1965).

Многократное измерение спонтанной двигательной активности (СДА) мышей свидетельствует о том, что этот показатель весьма непостоянный и зависит от многих трудно учитываемых факторов: времени года и дня, температуры помещения, продолжительности пребывания животных в лаборатории, линии животных, их массы и др. Такое же явление отмечал Knoll (1961), предложивший использовать для оценки психоседативного эффекта другой параметр — двигательную гиперактивность, вызванную тем или иным стимулятором ЦНС.

#### Антагонизм с фенамином.

Широкое применение фенаминовых тестов при оценке активности психофармакологических веществ основано на представлении о важной роли центральных адренергических процессов в механизме их действия (М. Д. Машковский, 1970б; Hiebel e. a., 1954; Snyder, 1970, и др.). Механизм стимулирующего эффекта фенамина принято рассматривать как следствие нескольких процессов: прямого воздействия на центральные адренергические структуры, высвобождения медиатора из резервных гранул адренергических нейронов, торможения обратного транспорта медиатора через мембрану нейрона, наконец, ингибирования активности моноаминоксидазы (МАО) (П. А. Шаров, 1967; Brodie e. a., 1959; Hanson, 1966, и др.). Показано, что фенамин способен устранять вызванную аминазином блокаду реакции «пробуждения» ЭЭГ кролика (Florio, Longo, 1971).

В качестве модели возбуждающего эффекта фенамина мы использовали двигательное возбуждение мышей (фенаминовая гиперактивность), достигающее максимума при дозе нейролептика, равной 10 мг/кг (рис. 10). Дальнейшее

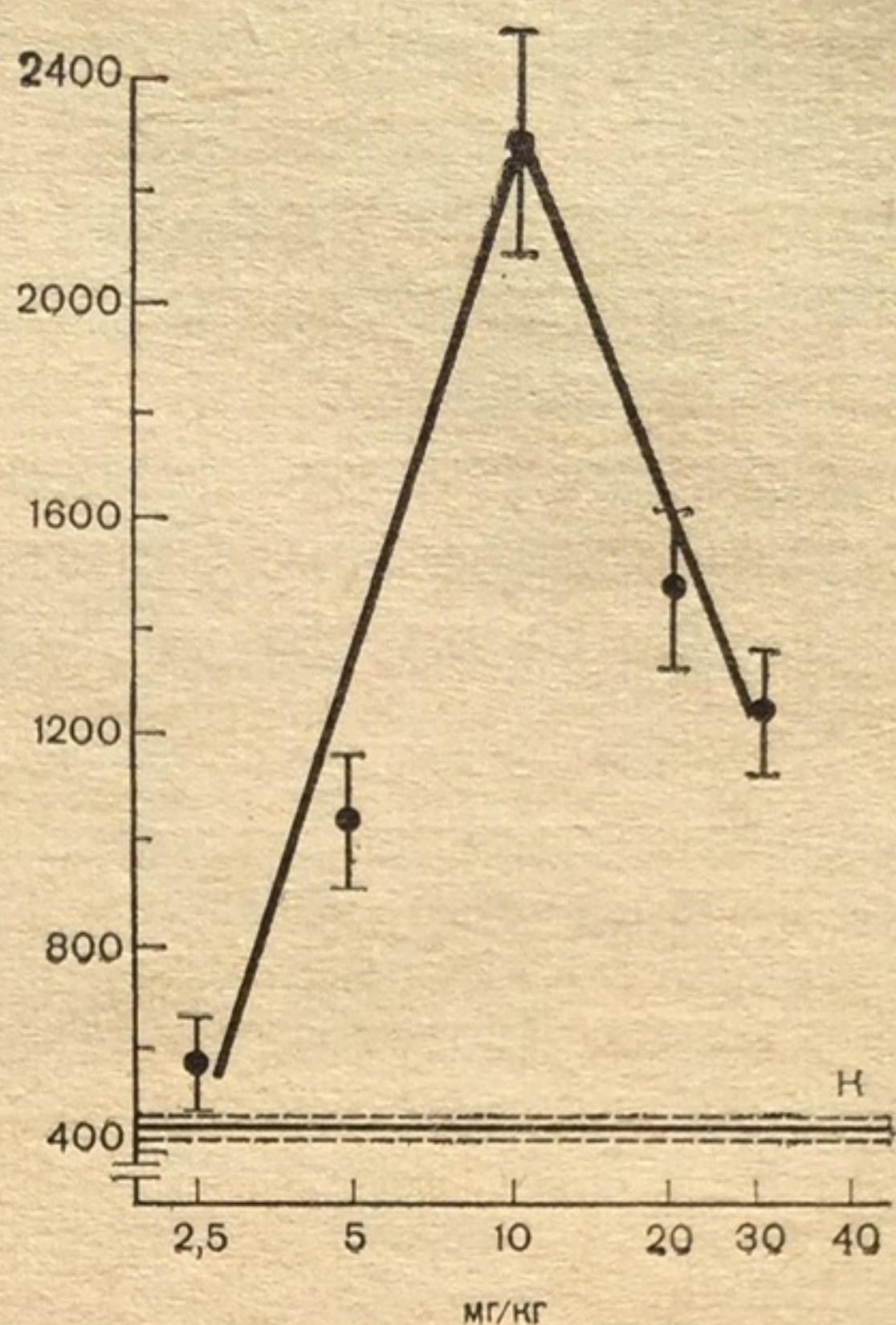


Рис. 10. Влияние различных доз фенамина на двигательную активность мышей.

К — контроль. По оси абсцисс — доза фенамина (логарифмическая шкала), по оси ординат — величина двигательной активности (число пробежек за 1 ч).



увеличение дозы стимулятора сопровождается снижением суммарной двигательной активности, что связано, по-видимому, с возникновением у некоторых животных двигательных нарушений экстрапирамидного типа (фенаминовая стереотипия).

Представлялось целесообразным использовать явление двигательного возбуждения, обусловленного фенамином, в качестве одной из стандартных методик скрининга.

Группе из 10—20 мышей вводили изучаемое вещество за 30—60 мин до инъекции фенамина в дозе 10 мг/кг. Через 15 мин начинали регистрацию двигательной активности, которую проводили в течение 1 ч. В каждом опыте ставили контроль не менее, чем на 10 мышах. Достаточная «пропускная способность» методики и надежность получаемых результатов позволили проводить исследования нового соединения в короткий срок. Вещества испытывали в дозах, оказавшихся эффективными по тестам с тиопентал-натрием.

Как показывают наши наблюдения, избирательная эффективность нового вещества по тесту ФГА является одним из важных прогностических признаков, позволяющих предположительно отнести данное соединение к потенциальным нейролептикам. Резерпин является исключением из этого правила, так как он, обладая иным механизмом действия, не предупреждает ФГА или даже усиливает ее (Smith, 1963). Это относится и к другим резерпиноподобным веществам (производные бензохинолизина). Тест ФГА позволяет выявить депримирующий эффект нейролептика в дозах, при которых препарат неэффективен по каким-либо другим тестам. Только антиапоморфиновая активность, характерная для нейролептиков и определяемая в трудоемких и дорогостоящих опытах на собаках, проявляется в еще более низком диапазоне доз (Janssen, 1961).

Важным преимуществом методики ФГА является и ее прогностическая ценность для предсказания антипсихотической активности нового препарата в клинике, поскольку известно, что имеется определенное соответствие между активностью нейролептиков как антагонистов фенамина, с одной стороны, и силой их антипсихотического эффекта, — с другой (К. С. Раевский, 1973б).

С целью установления адекватности методики ФГА для оценки нейролептиков было предпринято изучение ряда представителей разных групп этого класса соединений. Все нейролептики обнаружили отчетливый антагонизм к воз-

Рис. 11. Влияние различных доз аминазина и левомепромазина на ФГА мышей.

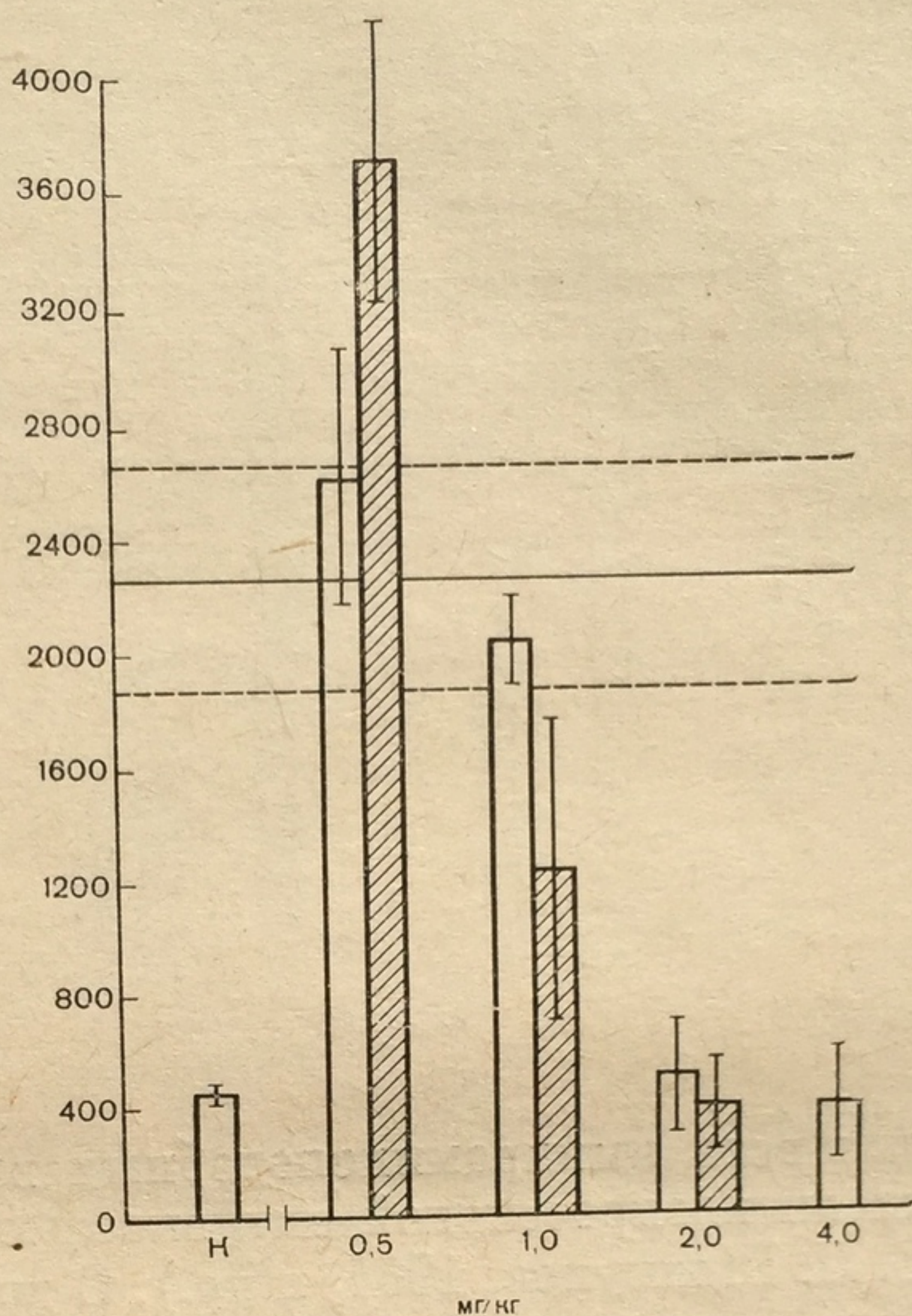
К — контроль; белые столбики — аминазин, заштрихованные — левомепромазин (введены за 1 ч до фенамина); сплошная линия — средняя величина ФГА, пунктирные линии — доверительные интервалы. По оси абсцисс — дозы (логарифмическая шкала), по оси ординат — величина двигательной активности (число пробежек за 1 ч).

буждающему эффекту фенамина. Влияние дозы фенамина на ФГА мышей различного типа и с разной силой. На рис. 11 показано влияние аминазина и левомепромазина на ФГА мышей. Испытывали в диапазоне доз 0,5 мг/кг, левомепромазин предупреждает ФГА по отношению к аминазину. Подобная характеристика также имеет место у представителей класса бутирофенонов (рис. 12). Своеобразие феноназиновых нейролептиков из группы «стимулирующих» аспиринатов. Во-первых, они не усиливают центральный эффект фенамина.



Рис. 11. Влияние различных доз аминазина и левомепромазина на ФГА мышей.

К — контроль; белые столбики — аминазин, заштрихованные — левомепромазин (введены за 1 ч до фенамина); сплошная линия — средняя величина ФГА, пунктирные линии — доверительные интервалы. По оси абсцисс — дозы (логарифмическая шкала), по оси ординат — величина двигательной активности (число пробежек за 1 ч).



буждающему эффекту фенамина, однако зависимость эффекта от дозы оказалась неодинаковой для нейролептиков различного типа и с разной химической структурой.

На рис. 11 показано влияние возрастающих доз аминазина и левомепромазина на величину ФГА. Вещества испытывали в диапазоне доз от неэффективных до вызывающих полное предупреждение ФГА. В дозе, равной 0,5 мг/кг, левомепромазин проявляет отчетливый «облегчающий» эффект по отношению к ФГА, аминазин этим свойством не обладает. При увеличении дозы оба нейролептика проявляют антагонизм с фенамином.

Подобная двухфазность антифенаминового эффекта оказалась характерной также для нейролептиков пиперидиновой группы фенотиазиновых производных — тиоридазина и проперидазина (рис. 12) и не была обнаружена у представителей класса бутирофенонов (см. рис. 8).

Своеобразное «стимулирующее» действие, присущее некоторым из нейролептиков, представляет интерес в нескольких аспектах. Во-первых, оно может рассматриваться как экспериментальный эквивалент активирующего, а возможно и антидепрессивного эффекта, поскольку известно, что усиление центральных эффектов фенамина характерно



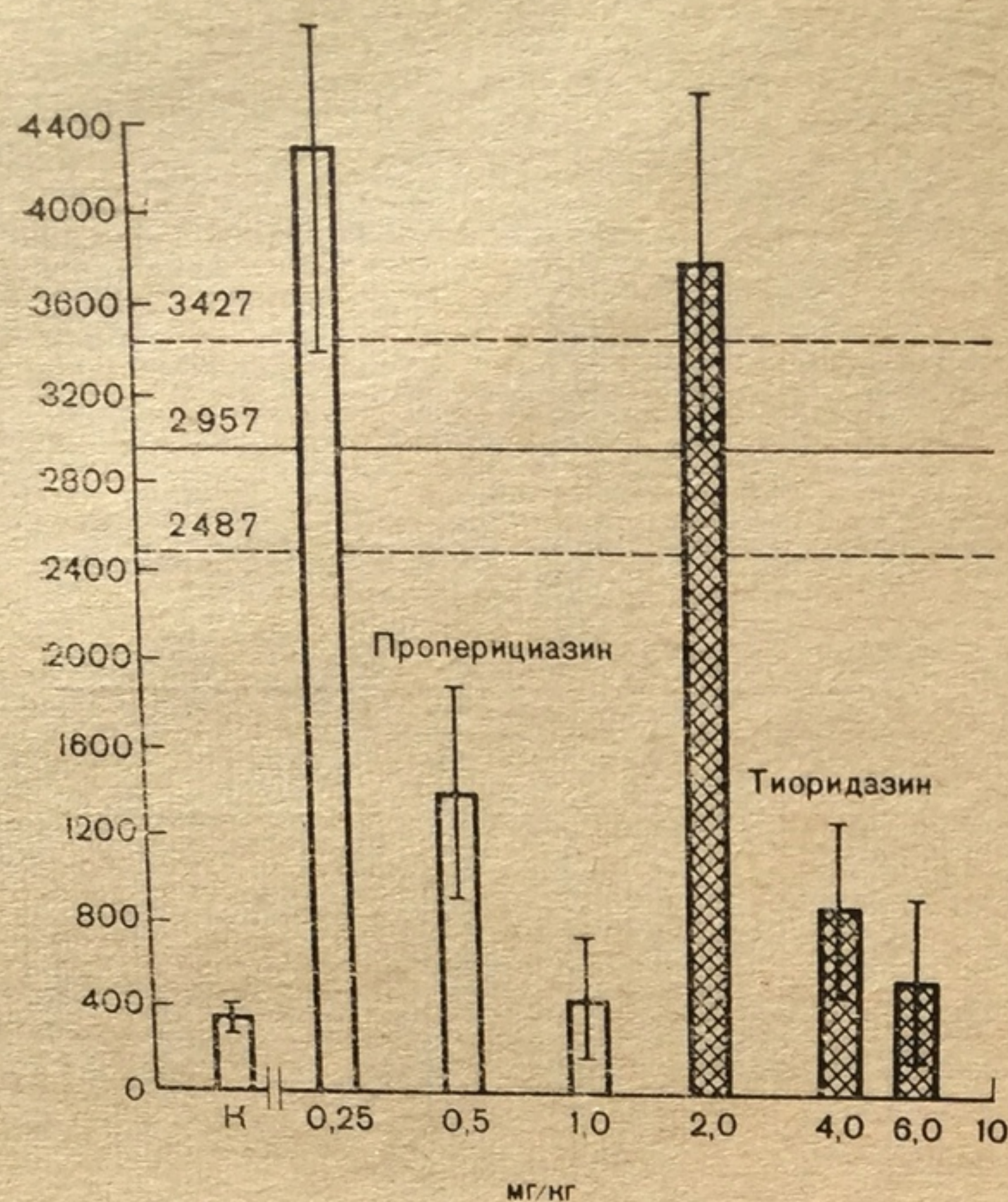


Рис. 12. Влияние нейролептиков пиперидиновой группы на ФГА мышей.

Обозначения те же, что и на рис. 11.

для всех имипраминоподобных веществ и коррелирует с их антидепрессивной активностью (И. П. Лапин и др., 1962; Е. Л. Щелкунов, 1964, и др.). С другой стороны, нейролептики пиперидиновой группы, в частности тиоридазин, способны проявлять отчетливый терапевтический эффект у больных с различными вариантами депрессивного синдрома, а также оказывать своеобразное активирующее влияние на психически больных (С. Г. Зайцев, 1970; М. И. Фотьянов, 1970; Friedman, 1967). Подобные свойства характерны и для проперциазина (Н. А. Рыбкина, 1967). Антидепрессивное действие левомепромазина описано в первых работах, посвященных этому препарату (Sigwald e. a., 1956), хотя в исследованиях более позднего времени наличие у левомепромазина типичных антидепрессивных свойств вызывало сомнение (Г. Я. Авруцкий, 1964; Л. Г. Эфендиева, 1971).

Большой интерес представляет вопрос о соотношении антифенаминовой активности нейролептиков в эксперименте с их клинической эффективностью.

Проведенная нами оценка многих нейролептиков, включая новые соединения, полученные в Институте фармакологии АМН СССР, по тесту ФГА позволила предположить существование определенной корреляции между антифенаминовым эффектом препарата в эксперименте и его активностью в качестве антипсихотического средства в клинике (главным образом по способности купировать бред и гал-

Сравнительная активность с центральным возбуждением		Доза ней- ролепти- ка, мг/кг	
Вещество			
Н <sub>2</sub> O + фенамин (10 мг/кг)	—	0,5	(2)
Метеразин + фе- намин (10 мг/кг)		1,0	(6)
		2,0	(1)
Этаперазин + + фенамин (10 мг/кг)		0,062	(7)
		0,125	(3)
		0,25	(3)
Н <sub>2</sub> O + фенамин (10 мг/кг)	—		
Трифтазин + фе- намин (10 мг/кг)		0,062	(1)
		0,125	(1)
		0,25	(1)
Фторфеназин + + фенамин (10 мг/кг)		0,04	(1)
		0,06	(1)
		0,08	(1)
Н <sub>2</sub> O + фенамин (10 мг/кг)		0,1	(1)
Сульфеназин + + фенамин (10 мг/кг)	—		
		0,125	
		0,25	
		0,5	



Таблица 10

Сравнительная активность нейролептиков по их антагонизму  
с центральным возбуждающим эффектом фенамина

Вещество	Доза нейролептика, мг/кг	ФГА число пробежек за 1 ч	Угнетение ФГА, %	ЭД <sub>0,5</sub> , мг/кг
Н <sub>2</sub> O + фенамин (10 мг/кг)	—	2957 (2487 ÷ 3427)	0	
Метеразин + фенамин (10 мг/кг)	0,5	2204 (1527 ÷ 2881)	25	0,8
	1,0	917 (605 ÷ 1229)	69	
	2,0	460 (133 ÷ 787)	84	
Этаперазин + фенамин (10 мг/кг)	0,062	1644 (795 ÷ 2493)	44	0,072
	0,125	804 (573 ÷ 1035)	73	
	0,25	123 (54 ÷ 192)	96	
Н <sub>2</sub> O + фенамин (10 мг/кг)	—	2284 (1890 ÷ 2678)	0	
Трифтазин + фенамин (10 мг/кг)	0,062	1384 (1074 ÷ 1624)	39	0,086
	0,125	909 (845 ÷ 973)	60	
	0,25	169 (116 ÷ 222)	93	
Фторфеназин + фенамин (10 мг/кг)	0,04	1618 (1334 ÷ 1902)	29	0,052
	0,06	801 (611 ÷ 991)	65	
	0,08	511 (358 ÷ 664)	78	
	0,1	245 (120 ÷ 370)	89	
Н <sub>2</sub> O + фенамин (10 мг/кг)	—	2360 (1696 ÷ 3024)	0	
Сульфеназин + фенамин (10 мг/кг)	0,125	1660 (1327 ÷ 1993)	30	0,18
	0,25	681 (477 ÷ 855)	71	
	0,5	33 (17 ÷ 49)	98	



Продолжение				
Вещество	Доза ней-ролепти-ка, мг/кг	ФГА число пробежек за 1 ч	Угнетение ФГА, %	ЭД <sub>0,5</sub> , мг/кг
Аминазин + фенамин (10 мг/кг)	0,5	2653 (2179÷3127)	12*	1,9
	1	2056 (1909÷2203)	13**	
	1,5	1602 (1194÷2010)	32	
	2	512 (310÷714)	78	
	4	379 (187÷572)	84	
Левомепромазин + фенамин (10 мг/кг)	0,5	3741 (3237÷4245)	63***	
	1,0	1248 (703÷1793)	55	
	2,0	392 (206÷578)	17	

\* Усиление ФГА,  $P > 0,05$ .

\*\*  $P > 0,05$ .

\*\*\* Усиление ФГА,  $P < 0,05$ .

люцинации). Мы сопоставляли дозы нейролептиков, предупреждающих ФГА, с дозами тех же веществ, которые по многочисленным клиническим данным приняты в качестве средних эффективных (табл. 10).

Для всех веществ графически определяли среднюю эффективную дозу ЭД<sub>0,5</sub>, характеризующую их антифенаминовую активность<sup>1</sup>.

Для последующего сравнения двух рядов доз, характеризующих активность отдельных нейролептиков в эксперименте и клинике, в табл. 11 приведены те и другие дозы для 10 главных соединений (в порядке их возрастания, т. е. уменьшения активности).

Приведенные в табл. 11 средние клинические эффективные дозы нейролептиков были выбраны на основе анализа многих отечественных и зарубежных источников и в ряде

<sup>1</sup> Антифенаминовый эффект трех бутирофеноновых нейролептиков иллюстрируется рис. 9.

Средние эффективные дозы нейролептиков

Нейролептик	Средняя эффективная доза, мг/кг
Триперидол	0,036
Фторфеназин	0,052
Этаперазин	0,072
Трифтазин	0,086
Галоперидол	0,11
Тиопроперазин	0,18
Метеразин	0,8
Галоанизон	0,9
Левомепромазин	1,1
Аминазин	1,9

случаев усреднены<sup>1</sup>. Для этих случаев использовали формулу

$$r = \frac{\sum xy}{\sqrt{\sum x^2 \sum y^2}}$$

Коэффициент корреляции оказался равным:  $r \pm m_r = 0$ . Коэффициент корреляции вычисляет величину 0,602, а в нашем случае  $r$  обладает

Выявление высокого сопоставления активности ментальным и клиническим данным как в теоретическом

<sup>1</sup> Такое усреднение в извеш всех многочисленных вариациях. Речь идет лишь о средних дозах.



Таблица 11

Средние эффективные дозы нейролептиков по экспериментальным и клиническим данным

Нейролептик	Средняя эффективная доза		Авторы, год
	антифенामीновый эффект в эксперименте, мг/кг	антипсихотический эффект в клинике, мг	
Триперидол	0,036	5	А. А. Ежков, 1968
Фторфеназин	0,052	20	Kurland e. a., 1961
Этаперазин	0,072	50	О. Н. Кузнецов, 1967
Трифтазин	0,086	40	Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, 1970
Галоперидол	0,11	20	Ю. А. Александровский, 1964
Тиопроперазин	0,18	80	Denber e. a., 1959
Метеразин	0,8	200	Freyhan, 1959
Галоанизон	0,9	100	Г. Я. Авруцкий и др., 1962
Левомепромазин	1,1	300	Л. Г. Эфендиева, 1971
Аминазин	1,9	400	Т. А. Невзорова, 1961

случаев усреднены<sup>1</sup>. Для расчета коэффициента корреляции использовали формулу (Б. С. Бессмертный, 1967):

$$r = \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \sum d_y^2}}.$$

Коэффициент корреляции и его стандартная ошибка оказались равны:  $r \pm m_r = 0,95 \pm 0,033$ . При  $n=10$  и  $P=0,05$  коэффициент корреляции считается значимым, если превышает величину 0,602, а при  $P=0,01$  — больше 0,735. В нашем случае  $r$  обладает высокой степенью достоверности.

Выявление высокого коэффициента корреляции при сопоставлении активности ряда нейролептиков по экспериментальным и клиническим данным представляется важным как в теоретическом плане, так и с точки зрения

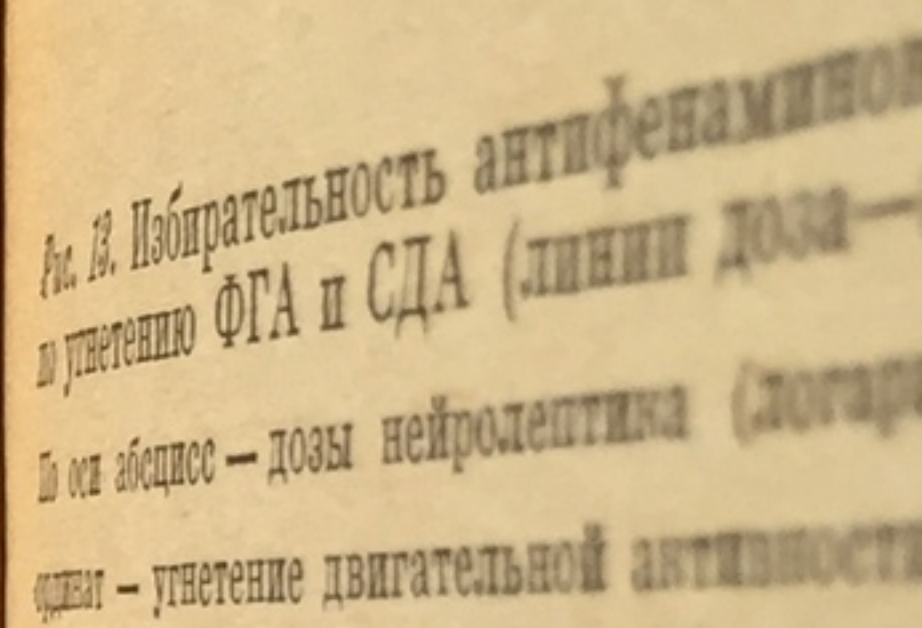
<sup>1</sup> Такое усреднение в известной мере условно и не учитывает всех многочисленных вариаций дозировок, используемых в психиатрии. Речь идет лишь о наиболее «типичных» для каждого препарата дозах.



Логично допустить, что найденная корреляция антипсихотической активности нейролептиков с их способностью противодействовать возбуждающему эффекту фенамина в основе может иметь общий механизм этих двух направлений действия веществ. Справедливость такого предположения подтверждается, в частности, тем, что из всех нейротропных веществ только для нейролептиков характерен избирательный антагонизм с фенамином. Другие соединения (например, периферические адреноблокаторы) проявляют антифенаминовый эффект только в больших дозах, причем это действие двухфазное (С. Я. Гура, К. С. Раевский, 1970). Общим для группы нейролептиков является также влияние на метаболизм дофамина в стрио-паллидарных образованиях мозга (O'Keefe e. a., 1970), адреноблокирующие вещества лишены этого свойства. Имеющиеся в настоящее время данные еще не позволяют ответить на этот вопрос с большей определенностью.

Для определения «ожидаемой» дозы необходимо найти отношение активности нового соединения по тесту ФГА к активности одного из известных «стандартных» нейролептиков, например, аминазина или трифтазина. Затем, пользуясь найденным отношением, нетрудно вычислить предполагаемую эффективную дозу нового вещества.

94



...эффективность нового препарата  
...в процессе его клинического ис-  
...твенно, что при выборе дозы, рекомендо-  
...ских испытаний, принимаются во в-  
...ители активности препарата и его б-  
...и длительного применения. Одна-  
...приведенные данные, одним из ва-  
...характеризующих психофармакологи-  
...ментика, является проявляемый им  
...нию к центральному возбуждающему  
...т.е. центральному антиадренергическо-  
...Для характеристики спектра нов-  
...также определять соотношение  $\frac{ЭД_{50} \text{ СДА}}{ЭД_{50} \text{ ФГА}}$  у  
...СДА и ФГА —  $\frac{ЭД_{50} \text{ СДА}}{ЭД_{50} \text{ ФГА}}$  —  
...то соотношение выражено с аминазин, де-  
...кого седативного типа (фторфеназин, и-  
...во в 1, для веществ с высокой и-  
...тропного действия (фторфеназин, и-  
...ны) — достигают значительной  
...примера рассмотрим кривые  
...одного из наиболее активных  
...нового ряда триперидо-  
...дол обнаруживает  
...его эффективны



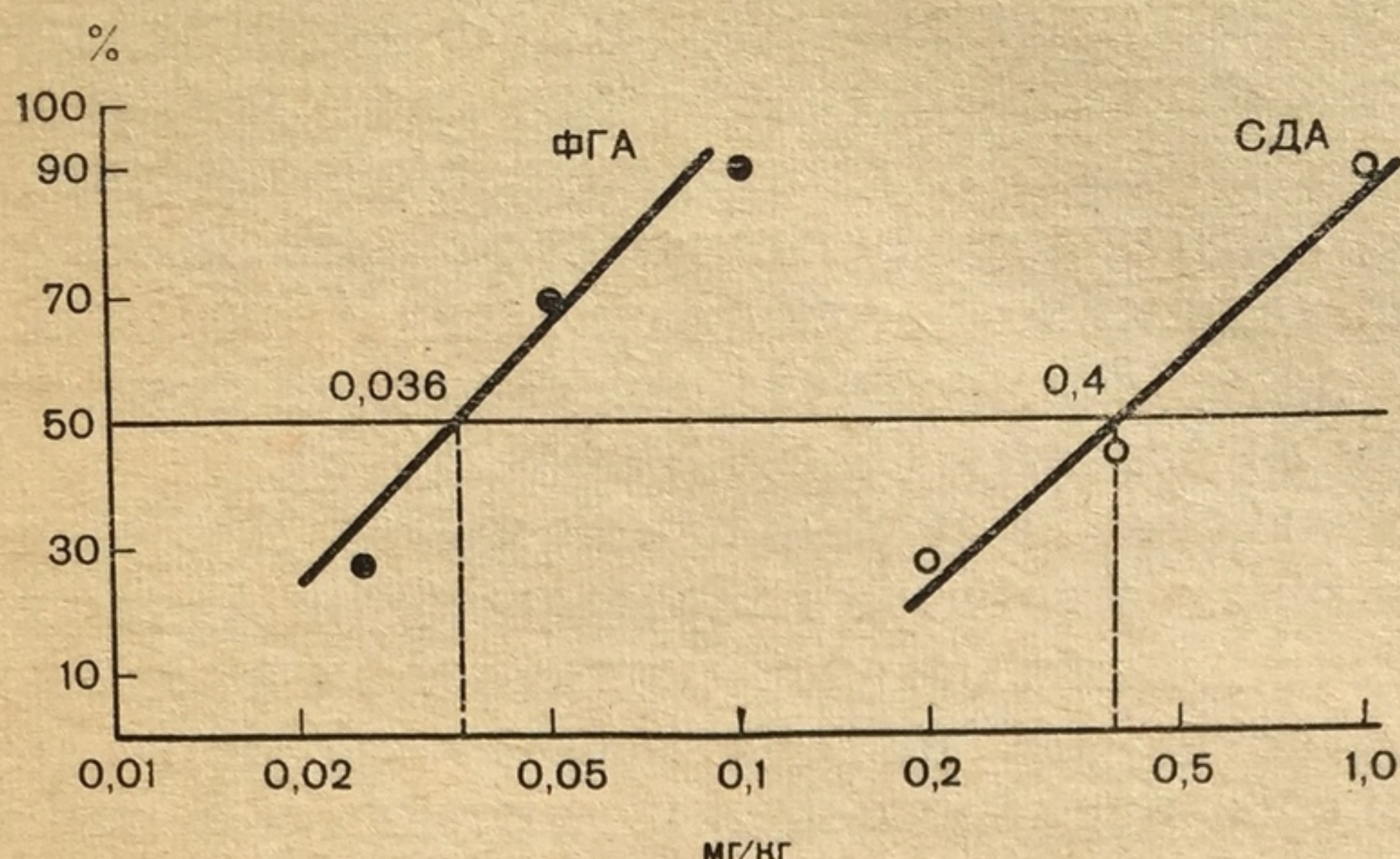


Рис. 13. Избирательность антифенаминового эффекта триперидола по угнетению ФГА и СДА (линии доза—эффект).

По оси абсцисс — дозы нейролептика (логарифмическая шкала), по оси ординат — угнетение двигательной активности

$$\frac{\text{СДА}}{\text{ФГА}} = \frac{0,4}{0,036} = 11$$

ная эффективность нового препарата устанавливается только в процессе его клинического испытания. Естественно также, что при выборе дозы, рекомендуемой для клинических испытаний, принимаются во внимание многие показатели активности препарата и его безвредности в условиях длительного применения. Однако, как показывают приведенные данные, одним из важнейших признаков, характеризующих психофармакологический спектр нейролептика, является проявляемый им антагонизм по отношению к центральному возбуждающему эффекту фенамина, т. е. центральное антиадренергическое действие.

Для характеристики спектра нового вещества важно также определять соотношение доз, при которых угнетаются СДА и ФГА —  $\frac{\text{ЭД}_{50}\text{СДА}}{\text{ЭД}_{50}\text{ФГА}}$ . У разных нейролептиков

это соотношение выражено неодинаково. Для нейролептиков седативного типа (аминазин, левопромазин) оно близко к 1, для веществ с высокой избирательностью психотропного действия (фторфеназин, трифтазин, бутирофеноны) — достигает значительной величины. В качестве примера рассмотрим кривые зависимости доза—эффект одного из наиболее активных нейролептиков бутирофенонового ряда триперидола. Как видно из рис. 13, триперидол обнаруживает высокую антифенаминовую активность, его эффективные дозы лежат в диапазоне 0,025—0,1 мг/кг,



в то время как признаки седативного эффекта, проявляющегося в снижении СДА, начинают сказываться лишь при дозах 0,2—1 мг/кг. Это согласуется с клиническими наблюдениями, подтверждающими высокую активность триперидола как антипсихотического средства (Divri e. a., 1960), в малых дозах обладающего своеобразным активирующим влиянием на больных (А. А. Ежков, 1968).

**Взаимодействие с судорожными ядами.** Для расширения представления о спектре нейротропной активности нового соединения в число методов скрининга включено изучение влияния препарата на судорожные эффекты коразола, тиосемикарбазида, ареколина и никотина у белых мышей. Антагонизм с коразолом позволяет обнаружить не только собственно противосудорожный эффект, но и оказывается прогностическим признаком транквилизирующей активности (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, 1966). Предупреждение тремора, вызываемого ареколином и никотином, характерно для центральных холинолитиков, в том числе антипаркинсонических препаратов (С. Н. Голиков, 1956; Bovet, Longo, 1951, и др.), а также для трициклических антидепрессантов (Е. Л. Щелкунов, 1966). В последнее время все более широкое применение в качестве теста для оценки противотреморного действия находит треморин (В. Э. Колла, Л. М. Обвинцева, 1973). Нейролептики не оказывают существенного влияния на эффекты холиномиметических веществ, хотя отмечено, что некоторые соединения, в частности производные тиоксанта, обладают холинолитическими свойствами (Nielsen, Neuhold, 1959).

Опыты с судорожными веществами проводят по обычной схеме. Через 15—30 мин после исследуемого соединения мышам вводят один из конвульсантов в следующих дозах: коразол — 100 мг/кг под кожу, ареколин — 25 мг/кг под кожу, никотин — 1 мг/кг в вену. Противосудорожный эффект учитывают по нескольким показателям: предупреждению отдельных компонентов судорожного припадка и гибели животных. Тиосемикарбазид применяют в дозе, равной 10—20 мг/кг. При этом следует учитывать, что судороги возникают через 1—2 ч после введения препарата, в среднем через 94 (87,8÷100,2) мин. Принимая во внимание значительный латентный период судорог (что свидетельствует, по-видимому, о связи с вызываемым тиосемикарбазидом ингибированием глутаматдекарбоксилазы и вследствие этого дефицитом ГАМК в мозге) исследуемые вещества рекомендуются вводить через 30—60 мин после судорожного агента. Защитный эффект при тиосемикарбазидных судорогах выявляют вещества, вызывающие накопление эндогенной ГАМК в мозге либо имитирующие ее действие (Р. У. Островская, В. В. Парин, 1973).



Нейролептики фенотиазинового ряда способны предупредить фазу тонической экстензии при коразоловых (и особенно электрошоковых судорожных припадках), не оказывая заметного влияния на клонический компонент судорог (К. С. Раевский, 1959, 1961а). Удобным методом выявления антикоразолового эффекта, особенно при его слабой выраженности, следует считать тест «внутривенного титрования», широко используемый при первичной оценке нейротропных веществ (К. С. Раевский, 1961б).

**Методика выявления каталепсии и центральной миорелаксации.** Одним из наиболее типичных внешних проявлений нейролептического эффекта является каталепсия (Stille, 1971). Эта сторона действия нейролептиков, как и мышечнорасслабляющий эффект, сравнительно легко поддается выявлению и оценке, поскольку в общей картине нейротропного эффекта веществ этого типа они выступают на первый план. Для количественной оценки степени выраженности каталепсии мы выделяем три степени, характеризующие различную глубину каталептического эффекта: 1) поза стойки, при которой крыса сохраняет вертикальное положение, держа передние лапы на возвышении; 2) поза «мостика» — животное как бы «висит» между двумя перекладинами, держась за одну передними, за другую задними конечностями; 3) «распластанная поза», в которой крыса лежит на плоской поверхности с искусственно вытянутыми конечностями, напоминая растянутую шкуру убитого зверя. Критерием наличия каталепсии во всех трех случаях считается сохранение данной позы не менее 2 мин (рис. 14).

Первая степень каталепсии позволяет выявить слабо выраженный нейротропный эффект, при проведении второго теста следует учитывать возможность проявления миорелаксации, в результате чего крыса падает со станка. Каталепсия третьей степени возникает лишь при значительном увеличении дозы вещества, иногда в 10 раз по сравнению с той, при которой проявляется легкий каталептогенный эффект. Способность нового соединения вызывать каталепсию третьей степени следует учитывать как с точки зрения экстрапирамидных расстройств, могущих возникнуть при его клиническом применении, так и в плане оценки возможностей использования препарата в анестезиологии в качестве одного из компонентов нейролептанальгезии. По нашему мнению, требуемая для проведения этого вида обезболивания иммобилизация, мышечная и



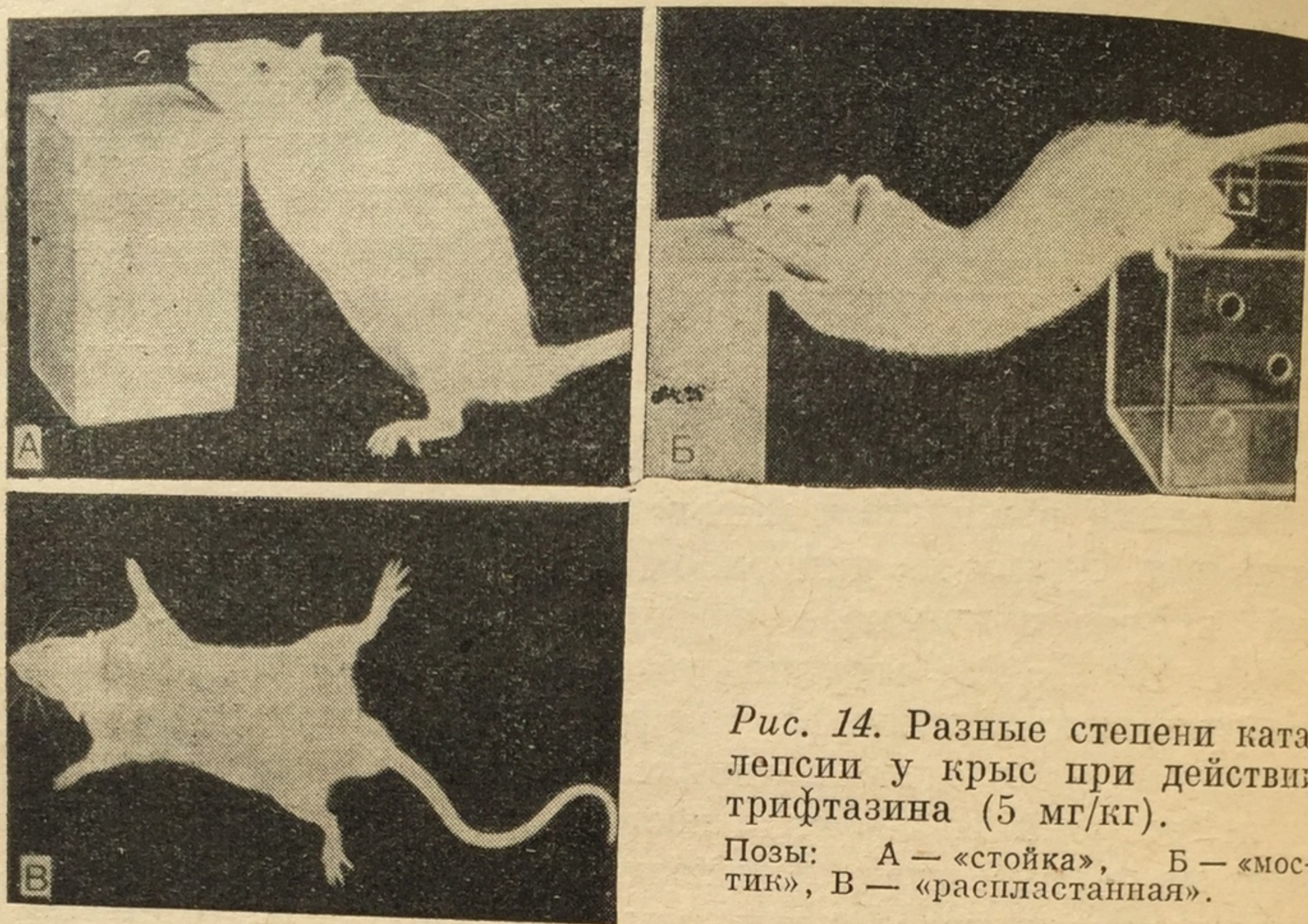


Рис. 14. Разные степени каталепсии у крыс при действии трифтазина (5 мг/кг).

Позы: А — «стойка», Б — «мостик», В — «распластанная».

психоэмоциональная релаксация больного могут быть обеспечены лишь применением мощного нейролептического средства с ярко выраженным каталептогенным эффектом. В этом смысле критерий глубины каталепсии должен рассматриваться как прогностически важный признак перспективности нового препарата.

Следует, однако, иметь в виду, что некоторые из новых нейролептиков, например клозапин, вообще не обладают «каталептогенным» эффектом у животных и не вызывают экстрапирамидных симптомов в клинике (Angst e. a., 1971). Для выявления и количественной оценки центральной релаксации обычно используют метод «вращающегося стержня», позволяющий объективно оценивать мышечную релаксацию, нарушение равновесия, координации движений и т. п. (Dunham, Miya, 1957).

**Анальгетические свойства.** Оценку новых соединений в этом аспекте осуществляют с помощью двух известных методик с термическим (метод «горячей пластинки», Woolfe, Macdonald, 1944) и механическим раздражением (Haffner, 1929). Первый метод обладает высокой чувствительностью к анальгетическому эффекту, но не может считаться достаточно специфичным, так как определяемый им порог чувствительности мыши к термическому раздражению повышается под влиянием многих нейротропных



веществ (нейролептиков, транквилизаторов, фенамина и т. п.). Более адекватным следует считать метод наложения зажима на основание хвоста мыши, что сопровождается двигательной реакцией и писком животного. Писк специфически угнетается только анальгетиками морфиноподобного типа и поэтому может рассматриваться как достаточно надежный критерий оценки веществ такого рода. Широко используют также различные варианты методов с электрической стимуляцией хвоста, конечностей или пульпы зуба животного.

### Методика второго этапа скрининга

Результаты исследований, выполненных на первом этапе скрининга, позволяют в общих чертах охарактеризовать спектр нейротропной активности нового соединения и предположительно отнести его к тому или иному классу фармакологических веществ. Однако окончательное представление о профиле действия нового соединения складывается лишь после того, как оно будет изучено с помощью ряда специальных методов исследования, выбор которых зависит от характера действия препарата.

**Влияние на ЭЭГ.** В опытах на бодрствующих кроликах с хронически вживленными электродами изучают влияние фармакологических веществ на спонтанную ЭЭГ, реакцию пробуждения, вызванную звуковым раздражением, а также взаимодействие с адреномиметическими и холиномиметическими веществами.

Во время опыта кролик, фиксированный на станке, находится в темной экранированной камере с частичной звуковой изоляцией. Отведение ЭЭГ осуществляется, как правило, от сенсомоторной и зрительной областей коры мозга. Electrodes располагают соответственно над *Area praecentralis granularis* и *area striata*. В качестве электродов можно использовать патефонные иглы, вколоченные в костные покровы черепа (предварительно отскальпированного) и фиксированные при помощи протакрила. Через 3—4 дня после операции животных можно брать в опыт. Вещества вводят через полиэтиленовый катетер в краевую вену уха. Картина ЭЭГ непарализованного кролика характеризуется обычно преобладанием синхронизированного ритма с медленными высокоамплитудными колебаниями (до 100—150 мкВ) частотой 1—3 в секунду, на фоне которых появляются более частые волны (5—7 колебаний в секунду, амплитудой 50—100 мкВ), а также колебания типа «веретен». Как правило, такая синхронизированная картина ЭЭГ периодически сменялась типичной активацией, т. е. появлением в передних отделах мозга быстрых волн с частотой 20—25 колебаний в секунду, с амплитудой, равной 30—40 мин, в зрительной коре ко-



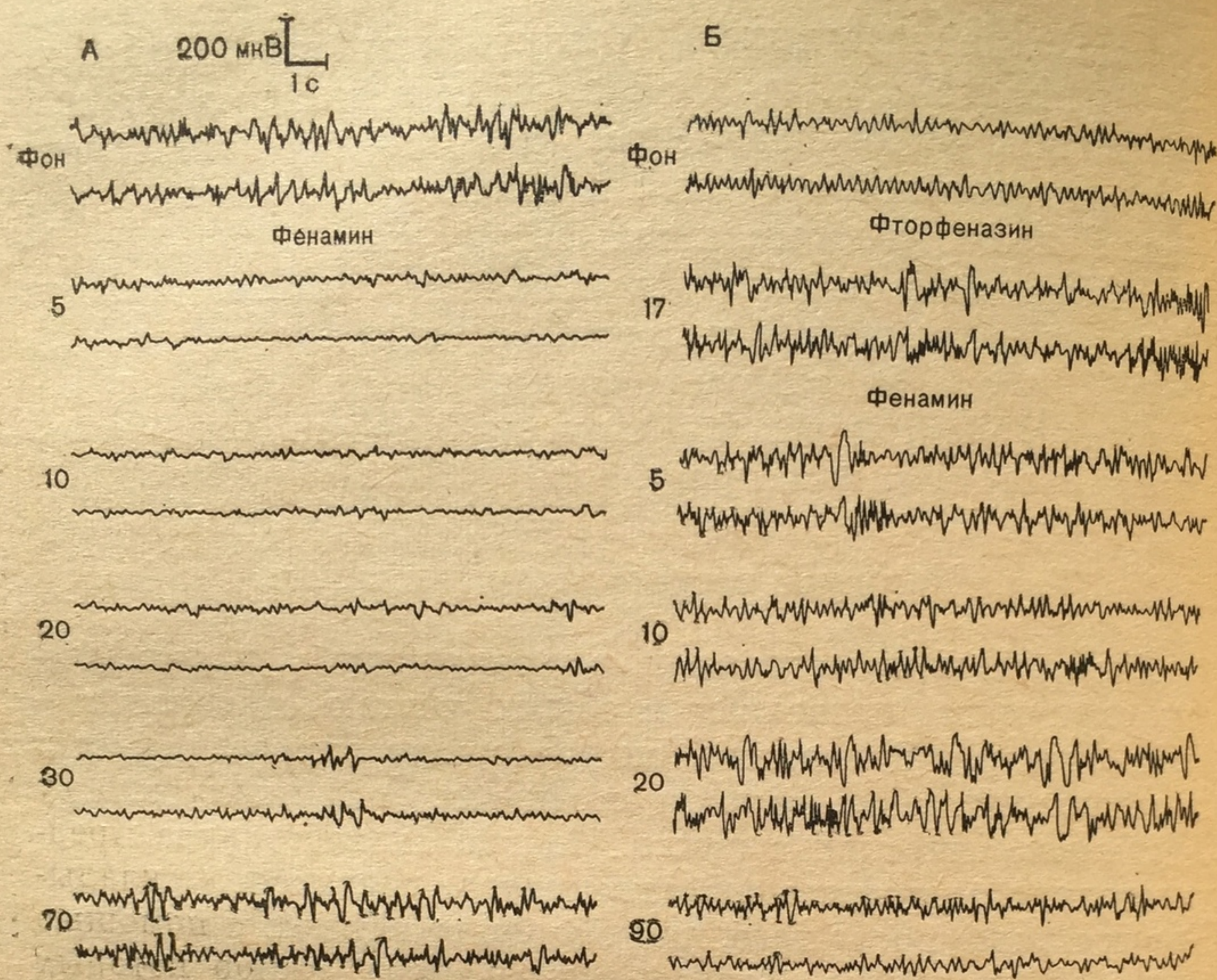


Рис. 15. Антагонизм фторфеназина с возбуждающим эффектом фенамина (по данным ЭЭГ).

А — контроль (1 мг/кг фенамина в вену); Б — фторфеназин (1 мг/кг) и через 20 мин фенамин (1 мг/кг). Цифрами слева обозначено время мин после введения веществ. Сензомоторная и зрительная области коры мозга. Ненаркотизированный кролик.

лебаний с частотой 5—6 с и амплитудой до 40—50 мин. Нанесение звукового или иного раздражения приводит к появлению реакции активации, аналогичной по своим характеристикам описанной.

Для выявления влияния веществ на адренергические и холинергические структуры мозга используют стимуляцию указанных структур с помощью фенамина или ареколина. Фенамин в дозе 1 мг/кг вызывает в ЭЭГ животных типичную реакцию активации, которая характеризуется сплошными быстрыми колебаниями с низкой амплитудой (рис. 15, А). Такой фон сохраняется около 30 мин, после чего начинают появляться сначала отдельные, затем короткие по продолжительности группы медленных колебаний с более высокой амплитудой. Приблизительно через 45—60 мин восстанавливается исходная картина синхронизированной ЭЭГ. Подобные изменения ЭЭГ типичны для фенамина и других адренолитических веществ. Известно,

что аминазин предупреждает ЭЭГ, что наряду с другим прием для предположения адренергические структуры 1954; Brodie e. a., 1959. и являющиеся фторфеназина — од тизинового нейролептика обусловленную фенамин эффект по ЭЭГ фторфеназ равной 1 мг/кг, при этом введение фенамина оказыва блокирования эффекта фторфеназина. 4 мг/кг фторфеназина. Фторфеназин предупреждает (см. табл. 10). В основе феназина с фенамином лежат, по-видимому, разл. Ареколин — м-холиноблокатор, которое у животных характерно (1956, и др.), также оказывающее влияние на ЭЭГ животных. Сильными веществами центрального действия (1963). Ареколиновую антагонизирует для получения предстантических свойствах новых дозах 0,3—0,5 мг/кг в т. е. реакции исследуемого вещества. Влияние на условные рефлексы этапа скрининга исследования активности, сопоставимое с психотропными веществами, влияние на условно-рефлекторные реакции, что оборонительные рефлексы особенно к угнетающим веществам. В. И. Любушкин, 1964; Sougvoisier e. a., 1964. Данные являются вескими для применения в оборонительных тестах. Из многочисленных работ по оборонительного рефлекса вертикального стереотипа (1953).



что аминазин предупреждает фенаминовую активацию ЭЭГ, что наряду с другими факторами послужило основанием для предположения о его блокирующем влиянии на адренергические структуры мозгового ствола (Niebel e. a., 1954; Brodie e. a., 1959, и др.). На рис. 15, Б, показано влияние фторфеназина — одного из наиболее активных фенотиазиновых нейролептиков — на реакцию активации ЭЭГ, обусловленную фенамином. Отчетливый блокирующий эффект по ЭЭГ фторфеназин начинает проявлять в дозе, равной 1 мг/кг, при этом реакция активации в ответ на введение фенамина оказывается подавленной. Для полного блокирования эффекта фенамина по ЭЭГ необходима доза 4 мг/кг фторфеназина.

Фторфеназин предупреждает ФГА в дозе менее 0,1 мг/кг (см. табл. 10). В основе антагонизма нейролептика фторфеназина с фенамином по показателям поведения и ЭЭГ лежат, по-видимому, различные механизмы.

Ареколин — м-холиномиметическое вещество, вызывающее у животных характерный тремор (С. Н. Голиков, 1956, и др.), также оказывает выраженное активирующее влияние на ЭЭГ животных, блокируемое м-холинолитическими веществами центрального типа (Р. У. Островская, 1963). Ареколиновую активацию ЭЭГ кролика используют для получения представления о центральных м-холинолитических свойствах новых соединений. Ареколин вводят в дозах 0,3—0,5 мг/кг в вену, спустя 15—20 мин после инъекции исследуемого вещества.

**Влияние на условные рефлексy.** Если по тестам первого этапа скрининга исследуемого новое соединение проявило активность, сопоставимую с активностью известных нейро- и психотропных веществ, целесообразно изучить его влияние на условнорефлекторное поведение животных. Известно, что оборонительные условные рефлексy весьма чувствительны к угнетающему действию психотропных веществ, особенно нейролептиков (О. Н. Воеводина, 1961; У. Б. Закиров, 1961; Б. И. Любимов, 1961; К. С. Раевский и др., 1964; Courvoisier e. a., 1953; Cook e. a., 1955, и др.). Эти данные являются веским основанием для того, чтобы считать метод оборонительных условных рефлексов обязательным тестом второго, расширенного этапа скрининга.

Из многочисленных вариантов воспроизведения условно-оборонительного рефлексa мы пользовались методикой вертикального стержня, предложенной Courvoisier с соавторами (1953). Автоматизированный вариант этой методи-



ки был разработан в Институте фармакологии АМН СССР (Н. П. Сперанская, В. А. Кривопалов, 1965) и вполне оправдал себя в работе по испытанию активности новых веществ.

Сущность метода состоит в том, что крыса, стремясь избежать болевого раздражения через электродный пол, взбирается на вертикальный стержень и удерживается на нем в течение всего периода безусловного раздражения. Условным сигналом является звук; через 5 с к нему присоединяется электрическое раздражение, длящееся также 5 с. Как правило, крыса быстро усваивает безусловную реакцию бегства, а затем у нее возникает условно-оборонительный рефлекс, получивший название условного рефлекса избегания (Cook e. a., 1955).

Для испытания веществ отбирают лишь крыс с прочным коротколатентным условным рефлексом (процент положительных реакций на условный сигнал без подкрепления в контрольных испытаниях не должен быть ниже 85—90). Вещества вводят внутривенно или внутрибрюшинно в дозах, оказавшихся эффективными по тесту ФГА у мышей. При испытании веществ применяют только условный сигнал без болевого раздражения. Реакцию учитывают по степени увеличения латентного периода условной реакции, а также в альтернативной форме, т. е. по числу животных в группе, у которых подавление условного рефлекса было полным.

Результаты опытов с условно-оборонительным рефлексом избегания удовлетворительно коррелируют с активностью нейролептиков в клинике при лечении психически больных (Irwin, 1966).

В ряде случаев, в частности при необходимости разграничить нейролептики и транквилизаторы (т. е. большие и малые транквилизаторы — по старой терминологии), можно использовать некоторые специальные методики, например, так называемый элементарный условный рефлекс, более избирательно угнетаемый транквилизаторами, чем нейролептиками (Б. И. Любимов, 1965). Для оценки транквилизаторов используют также методику конфликтной ситуации у крыс (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, 1966), а также внешнее торможение условных рефлексов.

Своеобразный вариант условнорефлекторного поведения представляет реакция избегания одной крысы («наблюдателя») при электрическом раздражении другой особи того же вида (крыса-«жертва»). Эта реакция может рассматриваться как один из видов зоосоциального взаимодействия. Исследования, выполненные в Институте фармакологии

АМН СССР (Ю. В. Бур  
что транквилизаторы—  
тельно влияют на реак  
ля», чем нейролептики  
эти эффективны в том ж  
показателям деприми  
бутирофеноновый нейро  
эффективным только в  
выше эффективных по  
этого вещества видам  
быть расценены как до  
галоперидола транкви  
мого для проявления эф  
ции избегания данного  
судется с наблюдениями  
уже в малых дозах (0,1  
самостимуляции с позн  
неэффективным в си  
себе электрическое р  
(Н. А. Паткина, 1974)  
ет свои результаты с  
неэффективности галоп  
больных.

Методика суммации  
мации импульсов в Ц  
Суммация импульсов  
параметром нервной  
выявления нейротроп  
веществ наркотиков, с  
кусов, 1946, 1947). Ис  
ненные в последнее вр  
ции проявляет высокую  
веществам. Так, нейро  
этаперазин) в малых  
способность, в то время  
мид, тринилципромин  
хлордиазепоксид, диаз  
вие, в малых дозах ст  
образом, угнетая ее  
ференцирования сум  
нейролептиками. тран  
Опыты по определе  
дят на интактных



АМН СССР (Ю. В. Буров, Н. П. Сперанская), показали, что транквилизаторы—мепротан и амизил—более избирательно влияют на реакцию избегания крысы-«наблюдателя», чем нейролептики — аминазин и галоперидол. Аминазин эффективен в том же диапазоне доз, что и по другим показателям депримирующего действия (2 мг/кг), а бутирофеноновый нейролептик — галоперидол — оказался эффективным только в дозе 3 мг/кг, которая в 15—30 раз выше эффективных по другим более специфическим для этого вещества видам действия. Эти результаты могут быть расценены как доказательство отсутствия в спектре галоперидола транквилизирующего компонента, необходимого для проявления эффекта вещества в условиях реакции избегания данного типа. Такое предположение согласуется с наблюдениями, согласно которым галоперидол, уже в малых дозах (0,1—0,4 мг/кг) угнетающий реакции самостимуляции с позитивным подкреплением, оказался неэффективным в ситуации, где животное наносит себе электрическое раздражение «наказующего» типа (Н. А. Паткина, 1974). Автор справедливо сопоставляет свои результаты с клиническими наблюдениями о неэффективности галоперидола при состояниях страха у больных.

**Методика суммации нервных импульсов.** Феномен суммации импульсов в ЦНС открыл в 1863 г. И. М. Сеченов. Суммация импульсов оказалась высокочувствительным параметром нервной деятельности, весьма удобным для выявления нейротропных эффектов фармакологических веществ наркотиков, снотворных, анальгетиков (В. В. Закусов, 1946, 1947). Исследования В. В. Закусова, выполненные в последнее время, показали, что феномен суммации проявляет высокую чувствительность к психотропным веществам. Так, нейролептики (аминазин, трифтазин и этаперазин) в малых дозах угнетают суммационную способность, в то время как антидепрессанты (имизин, ниазмид, тринилципромин) и транквилизаторы (мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам) проявляют двухфазное действие, в малых дозах стимулируя суммацию импульсов, а в больших угнетая ее (В. В. Закусов, 1969, 1971). Таким образом, феномен суммации можно использовать для дифференцирования транквилизаторов и антидепрессантов с нейролептиками.

Опыты по определению суммационной способности ЦНС проводят на интактных кроликах. Определяют число импульсов, при ко-



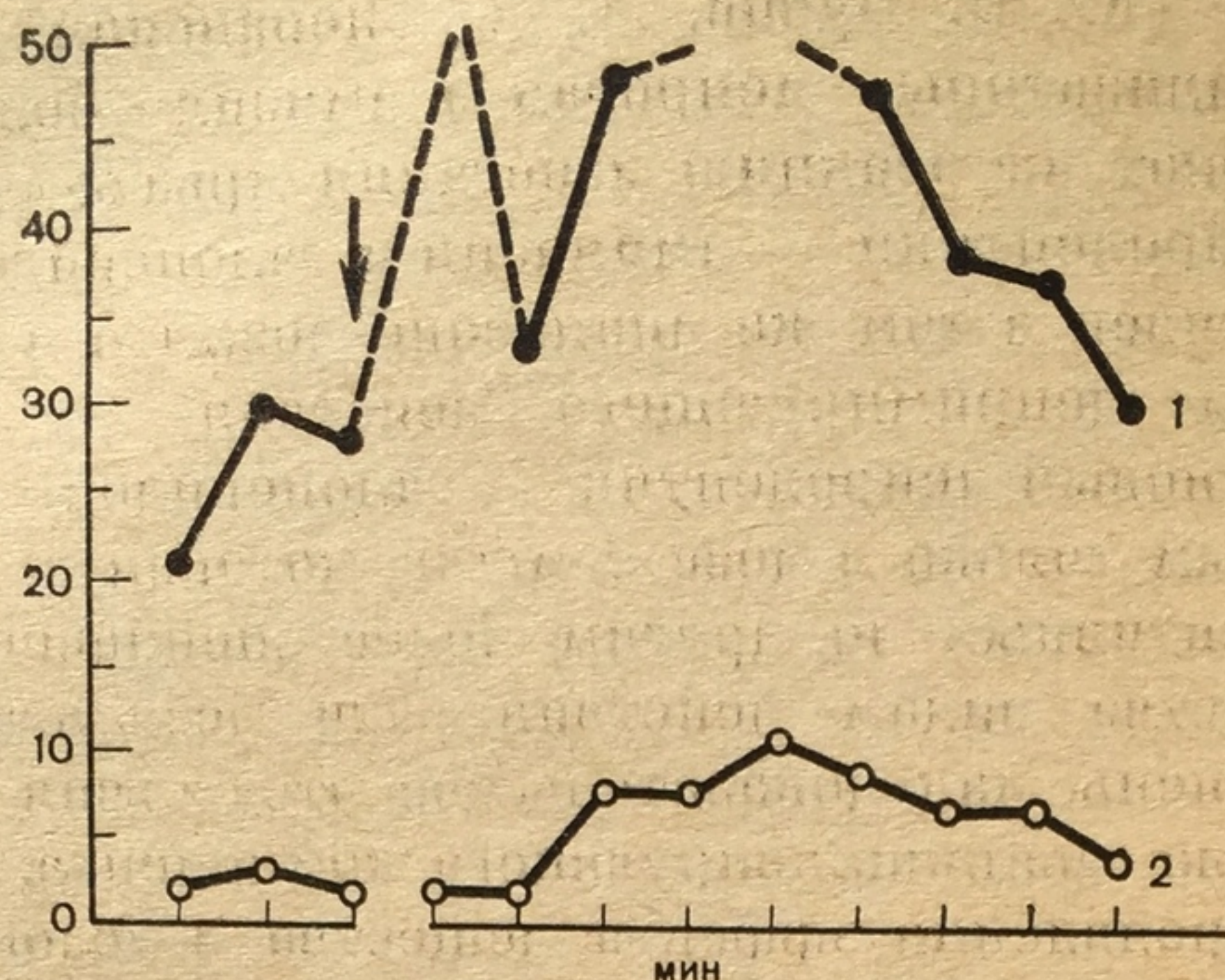


Рис. 16. Влияние трилазина (0,1 мг/кг) на суммационную способность ЦНС кролика.

Сила раздражения в опытах: 1 — 6В; 2 — 15В. Момент введения нейролептика показан стрелкой. По оси абсцисс — время (одно деление соответствует 3 мин), по оси ординат — число импульсов.

тором наступает двигательная реакция в виде сгибания задней конечности, регистрируемая автоматически при помощи фотоэлемента. Во время опыта кролик находится в матерчатом гамачке с отверстиями для конечностей.

Электрическое раздражение наносится через игольчатые электроды, вкалываемые под кожу тыльной поверхностью стопы, частота стимулов — 1 в секунду, длительность каждого импульса — 10 мс. Обычно используют три разных интенсивности раздражающего тока: для получения реакции на 20—30-й, на 8—10-й и на 2—3-й стимулы. После установления исходного фона суммации импульсов животному вводят исследуемое вещество (в краевую вену уха), на фоне которого с 3-минутным интервалом продолжается определение суммационной способности.

Иллюстрацией эффекта нейролептика трилазина в отношении феномена суммации может служить опыт, в котором препарат применяли в дозе, равной 0,1 мг/кг (рис. 16). Как видно из рис. 16, трилазин вызывает резкое угнетение суммации импульсов, проявляющееся в виде полного торможения феномена суммации при слабой интенсивности стимулов и в виде значительного сдвига при большей силе раздражения. Частичное восстановление суммационной способности отмечается через 30 мин после инъекции нейролептика.

**Противорвотное действие.** Этот вид действия характерен, по-видимому, для всех нейролептиков и является высокоизбирательным. Антиапоморфиновый эффект бутирофенонов, например, проявляется в дозах меньших, чем какие-либо другие виды действия (Janssen e. a., 1961).



Для получения рвоты используют апоморфин, который вводят собакам в дозе 0,02 мг на 1 кг массы тела внутривенно (ЭД<sub>95</sub>). Как правило, через 1—3 мин после инъекции апоморфина у собаки возникает рвота в виде 1—2 приступов типичных антиперистальтических движений, сопровождаемых слюнотечением. Исследуемое вещество вводят в вену в разные сроки до апоморфина. Противорвотный эффект учитывают в альтернативной форме, т. е. по числу животных с полным предупреждением рвоты (при этом слюнотечение может сохраняться).

**Влияние на температуру тела.** В зависимости от характера преимущественной активности нового вещества может возникнуть необходимость в дополнительном изучении той или иной стороны его действия. Для большинства новых соединений, обладающих нейротропной активностью, выявленной по тестам скрининга, исследуют, в частности, влияние на температуру тела мышей и крыс, измеряемую обычно в прямой кишке при помощи электротермометра. Определяемый при этом гипотермический эффект является одной из важных характеристик спектра вещества. Известно, например, что нейролептики типа аминазина обладают выраженным гипотермическим действием (М. Д. Машковский и др., 1955), в то время как препараты с более избирательным психотропным эффектом, такие как этаперазин и метеразин, заметно не влияют на температуру тела (Б. И. Любимов, К. С. Раевский, 1962).

**Фенаминовая стереотипия у крыс.** Метод представляет значительную ценность при изыскании антидепрессантов. Преимуществом методики фенаминовой стереотипии (ФС) является ее простота, поскольку она не требует специального оборудования или дорогостоящих приборов. Нейролептики обнаруживают отчетливый антагонизм по тесту ФС, в то время как антидепрессанты столь же отчетливо увеличивают продолжительность стереотипных движений (Е. Л. Щелкунов, 1964, 1966). Другие тесты с фенамином, в частности, феномен «групповой токсичности» мышей представляются менее удобными в силу большой вариабельности получаемых результатов.

**Влияние веществ на сердечно-сосудистую систему и вегетативную иннервацию.** Этот раздел исследования нового препарата выполняют при помощи общепринятых методик. В опытах на кошках, наркотизированных уретаном с хлоралозой, изучают влияние веществ на величину артериального давления, сокращения мигательной перепонки при электрической стимуляции шейного симпатического нерва, передачу с блуждающего нерва на сердце, а также на реак-



безвредности (безопасности) нового вещества при его длительном применении.

Исследования обычно начинаются с определения острой токсичности вещества при разных путях его введения.

Экспериментальными животными являются белые мыши-самцы массой 18—22 г и крысы массой 180—200 г. Каждую дозу вещества испытывают на группе, состоящей из 6—8 животных. В течение опыта наблюдают за общим состоянием животных, их поведением, сроками гибели в течение первых 6 ч с момента введения препарата. Окончательный результат учитывают обычно через 24 ч в альтернативной форме по числу погибших в каждой группе животных. Результаты опытов обрабатывают по методу Литчфилда и Уилкоксона с вычислением ЛД<sub>50</sub> и ее доверительных границ при уровне вероятности  $P=0,05$  (М. Л. Беленький, 1963). Как правило, при определении средней летальной дозы используют два пути введения препарата — внутривенный и пероральный. Нередко определяют также токсичность при внутрибрюшинном способе введения.

Дополнительное изучение острой токсичности целесообразно проводить, кроме того, в опытах на наркотизированных кошках с регистрацией артериального давления и дыхания. Вещество вводят либо путем медленной внутривенной инфузии, либо дробно через равные промежутки времени в возрастающих дозах вплоть до остановки дыхания, падения артериального давления до нуля и остановки сердца. В этих экспериментах определяют дозу вещества, при которой наступает гибель животного.

Интактные собаки и кролики удобны для изучения переносимости вещества, вводимого внутривенно в дозах, в 10—20 раз превосходящих терапевтические, а также для изучения влияния препарата на ЭКГ.

При проведении хронических опытов важное значение имеет правильный выбор дозы вещества, которую предполагается вводить в течение длительного времени. Как показал опыт исследований, проводимых в Институте фармакологии АМН СССР (В. С. Митрофанов, М. Ф. Рунова, 1972), наиболее целесообразно использовать две дозы вещества, первая из которых находится на верхнем пределе «терапевтических» доз, вторая, как правило, в 2—4 раза более высокая, является потенциально «токсической». Морфологические изменения внутренних органов, которые можно не заметить при введении малой дозы, вероятнее



всего будут обнаружены в случае применения большой дозы. То же относится и к изменениям со стороны системы крови и кроветворения. Экспериментальными животными в этих исследованиях служат обычно белые крысы-самцы и морские свинки.

Окончательные рекомендации о возможности клинического изучения нового вещества могут быть сделаны только на основании анализа всего материала, характеризующего как специфическую активность препарата, так и данные о его токсичности и отсутствии отрицательного воздействия на кровь и внутренние органы животных в условиях длительного применения.

Поиск  
среди соеди  
к γ-ам

Некоторые дан  
γ-ам

Впервые γ-амино  
ли в мозге в 1950 г.  
разных направлени  
по выявлению био  
вращений, физиоло  
использования ГАМК  
нейротропных вещ  
Изучению биохим  
ной ткани посвяще  
ценные в нескольк  
А. Е. Успенский, 1  
возможных физиол  
тов ГАМК кратко  
таболизма. ГАМК  
рования глутамата  
ся, по-видимому, по  
только 8—10% глю  
щается в аспараги  
Главный этап дал  
перееминирования  
ем полуальдегида  
Ферменты, уча  
ГАМК — глута  
трансаминаза, име  
ингибируются ка



## Глава 4

### Поиски нейротропных веществ среди соединений, структурно близких к $\gamma$ -аминомасляной кислоте

#### Некоторые данные по биохимии и фармакологии $\gamma$ -аминомасляной кислоты

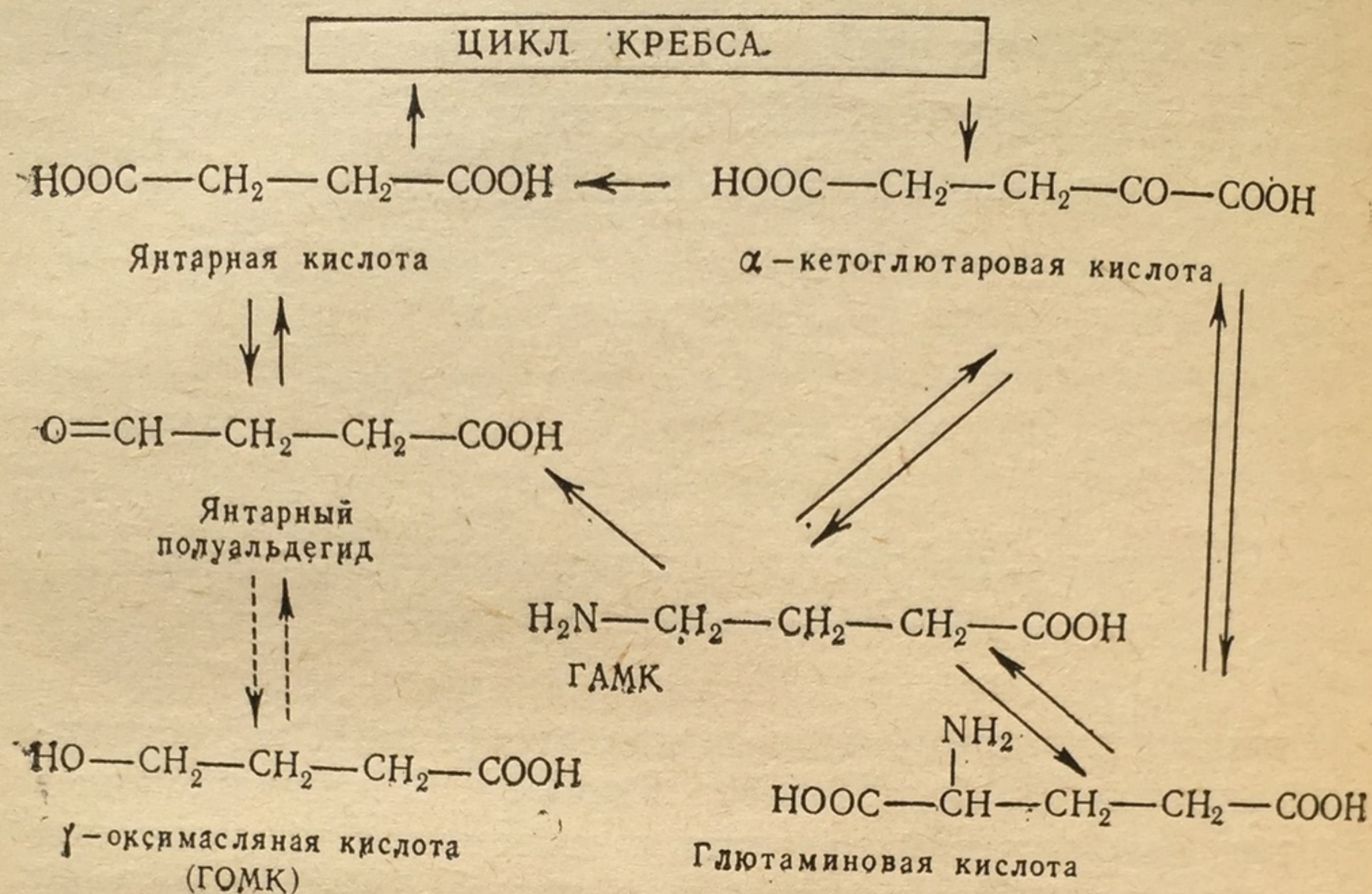
Впервые  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК) обнаружили в мозге в 1950 г. (Roberts, Frankel). С этого времени в разных направлениях ведутся интенсивные исследования по выявлению биохимической природы ГАМК и ее превращений, физиологической роли, наконец, возможностей использования ГАМК и ее производных для синтеза новых нейротропных веществ.

Изучению биохимических превращений ГАМК в нервной ткани посвящены многочисленные исследования, обобщенные в нескольких обзорах (И. А. Сытинский, 1973; А. Е. Успенский, 1973; Roberts e. a., 1970). Для понимания возможных физиологических и фармакологических эффектов ГАМК кратко остановимся на основных чертах ее метаболизма. ГАМК образуется в мозге путем декарбоксилирования глутамата, причем этот путь превращения является, по-видимому, побочным, так как на его долю приходится только 8—10% глутамата, большая часть которого превращается в аспарагиновую кислоту (Haslam, Krebs, 1963). Главный этап дальнейших превращений — это реакция переаминирования ГАМК и  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием полуальдегида янтарной кислоты и глутамата.

Ферменты, участвующие в основных превращениях ГАМК — глутамат-декарбоксилаза и  $\alpha$ -кетоглутарат-трансаминаза, имеют пиридоксальную природу и могут ингибироваться карбонильными реагентами типа гидроксиламина и семикарбазида, что приводит к нарушению нормального метаболизма ГАМК. В общем виде основные метаболические превращения ГАМК (так называемый



цикл Робертса) можно представить в виде следующей схемы.



В 1953 г. Florey выделил из мозга млекопитающих экстракт, проявлявший при локальной аппликации на мозг некоторые тормозные эффекты, что послужило поводом назвать его «фактором торможения» (Factor I). Вскоре выяснилось, что в состав фактора торможения входят ГАМК и некоторые ее производные —  $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксимасляная кислота (БОГАМК) и  $\gamma$ -аминобутирилхолин, также способные проявлять тормозные эффекты. По некоторым данным, БОГАМК оказывает более выраженное тормозящее влияние на моторную кору мозга, чем ГАМК. Из других природных метаболитов ГАМК следует упомянуть о  $\gamma$ -гуанидиномасляной кислоте и гомокарнозине ( $\gamma$ -аминобутирилгистидине), также обнаруженных в мозговой ткани. Получен ряд доказательств в пользу того, что ГАМК играет роль центрального тормозного медиатора (Curtis e. a., 1970).

Данные о противосудорожных свойствах ГАМК и ее производных послужили основанием для попытки применить эти препараты в лечении больных эпилепсией. Имеются сведения об успешном применении ГАМК в неврологии и терапии для лечения остаточных явлений мозговых инсультов, а также для снижения артериального давления. Выпущены коммерческие препараты гаммалон (ГАМК) и



гамибетал (БОГАМК). Механизм действия этих препаратов остается не вполне ясным: они практически не проникают через гемато-энцефалический барьер. Можно полагать, что в основе лечебного эффекта ГАМК лежит периферическое сосудорасширяющее действие, проявляющееся, в частности, по отношению к сосудам мозга (С. А. Мирзоян, 1969). О противоэпилептическом эффекте ГАМК высказывается предположение, что гемато-энцефалический барьер частично проницаем для ГАМК, во всяком случае у больных эпилепсией (И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, 1964).

Имеются данные о том, что при парентеральном введении ГАМК ее содержание в мозге животных повышается (Wood e. a., 1963). Наряду с этим сведения о центральных нейротропных эффектах ГАМК противоречивы. По мнению большинства авторов, ГАМК при обычных путях введения не эффективна (И. П. Лапина, Р. А. Хаунина, 1964). Однако помимо уже упоминавшихся сообщений о противосудорожном действии некоторым исследователям удалось наблюдать центральные фармакологические эффекты больших доз ГАМК, в частности, углубление нембуталового сна (Н. В. Ускова, 1967). В физиологических экспериментах нейротропные тормозящие эффекты ГАМК проявлялись в условиях непосредственного нанесения раствора вещества на поверхность мозга или при ионофоретическом подведении его к отдельным нейронам (Krnjević, Phillis, 1963).

Таким образом, ГАМК нельзя рассматривать как типичное нейротропное средство. Однако, являясь важным метаболитом нервной ткани, ГАМК может служить своеобразной моделью для создания новых лекарственных веществ, которые в отличие от ГАМК хорошо проникали бы в мозг (В. В. Закусов, 1964). Среди таких веществ наибольшую известность получила  $\gamma$ -оксимасляная кислота<sup>1</sup> (В. В. Закусов, 1965, 1968; Laborit e. a., 1960). Другим аналогом ГАМК, способным проникать через гемато-энцефалический барьер, является фенигама, или  $\beta$ -фенил-ГАМК, обладающая свойствами транквилизатора (Р. А. Хаунина, 1964).

Значительный интерес в качестве потенциального нейротропного средства представляет один из промежуточных продуктов цикла Робертса — полуальдегид янтарной кислоты, образующийся из ГАМК при ее окислении в янтарную кислоту. Установлено, что янтарный

<sup>1</sup> ГОМК, синонимы: оксибутират натрия, гамма-ОН.



полуальдегид обладает выраженными нейротропными свойствами и превосходит ГОМК по силе антигипоксического эффекта (Р. У. Островская и др., 1969). Однако химическая неустойчивость этого соединения не позволяет рассчитывать на то, что препарат найдет широкое применение в клинике.

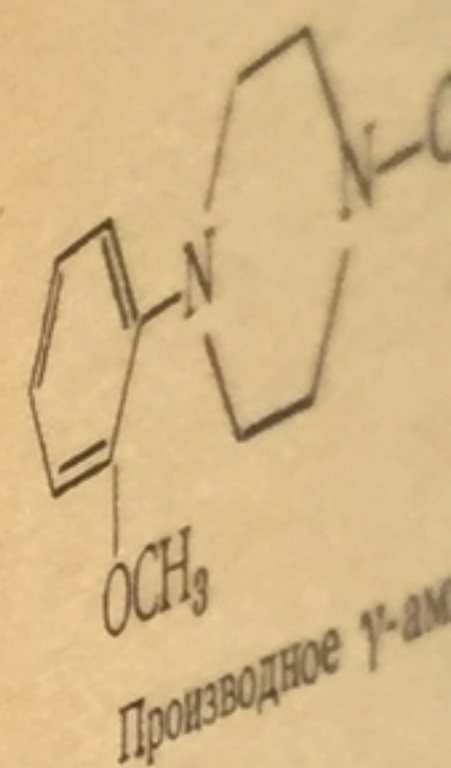
Итак, фармакологическое изучение ГАМК перспективно по крайней мере в трех направлениях: 1) поиски веществ, несущих в себе активность ГАМК, но в отличие от последней хорошо проникают в мозг; 2) создание синтетическим путем химических модификаций молекулы ГАМК с целью получения соединений с высокой нейротропной активностью; 3) изыскание путей воздействия на метаболизм ГАМК для повышения содержания аминокислоты в мозговой ткани и тем самым усилить ее физиологический эффект.

В основе этих направлений лежит один из фундаментальных принципов поиска новых лекарственных веществ — подражание природным метаболитам организма, в данном случае метаболитам мозга.

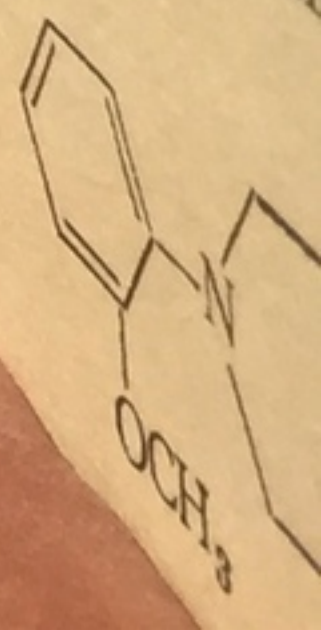
Около 10 лет назад в Институте фармакологии АМН СССР по инициативе академика АМН СССР В. В. Закусова начались исследования, направленные на создание синтетических аналогов ГАМК и ГОМК (В. В. Закусов, 1964). При этом обратили внимание на определенное сходство молекулы ГАМК со структурой  $\gamma$ -аминобутирофенонов — нового класса соединений с высокой нейротропной активностью (Janssen, 1961). Представители этого класса прочно утвердились в медицинской практике в качестве средств для лечения психических заболеваний, нашли применение в анестезиологии при проведении нейролентанальгезии, т. е. комбинированного обезболивания на основе сочетания действия нейролептика и морфиноподобного анальгетика (Т. М. Дарбинян, 1969; De Castro, Mundeleer, 1959).

Производные  $\gamma$ -аминобутирофенона можно рассматривать как соединения, относящиеся к обширному классу  $\alpha, \omega$ -замещенных алканов. Среди последних в Институте фармакологии АМН СССР в течение ряда лет ведут интенсивные поиски новых лекарственных веществ нейротропного типа. Одно из направлений исследований основывается на предположении, согласно которому нейротропная активность производных  $\gamma$ -аминобутирофенона может быть обусловлена их сходством с ГАМК по строе-

Нико и пространств  
сод. с. а. 1965).

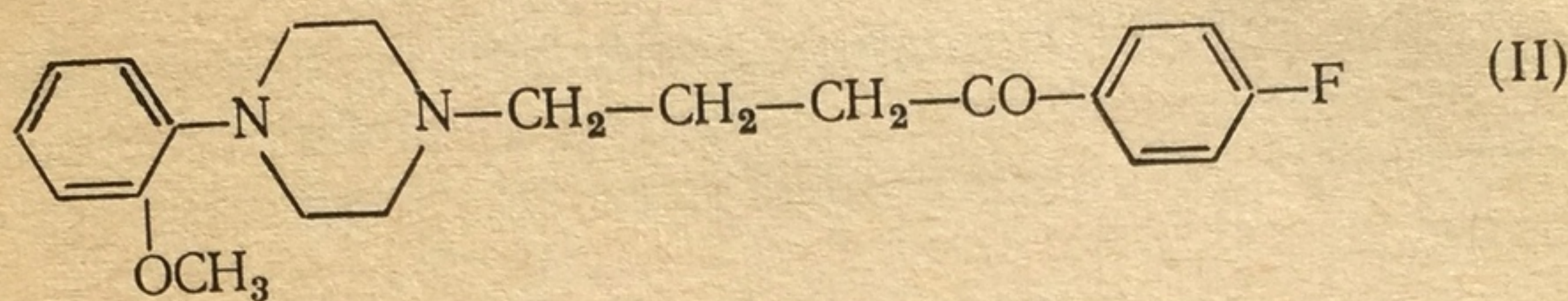
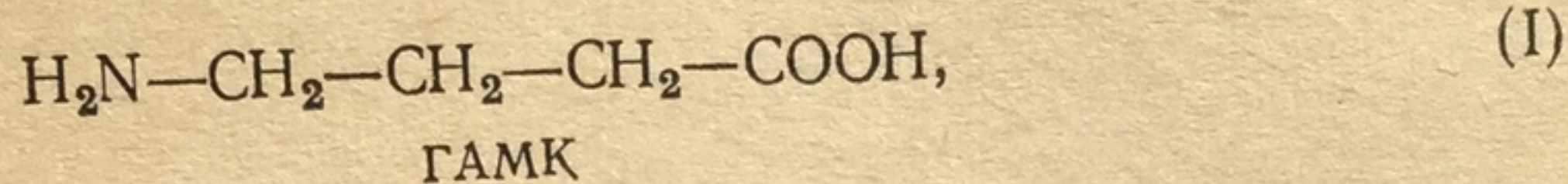


Из приведенных форм  
ства двух сравниваемых  
трехчленную цепочку с  
карбоксильной группиро  
чае бутирофенонов) на  
представлений казалось  
макологическом отнош  
включая некоторые пр  
с тем, чтобы выяснить  
между строением и ф  
данном ряду соединений  
Поиски нейротропны  
дификаций молекулы Г  
аналогов ГАМК п  
Т. В. Протопопова, Н  
Н. М. Цыбина и А. П  
полагалось выяснить, к  
чет за собой замена ам  
ный основной остаток.  
которых аминокруппа  
разинный радикал  
собой часть молекул  
заболический остат  
ния которого разрабо  
АМН СССР А. М. Ж  
А. П. Сколдинов (19  
следующие производн





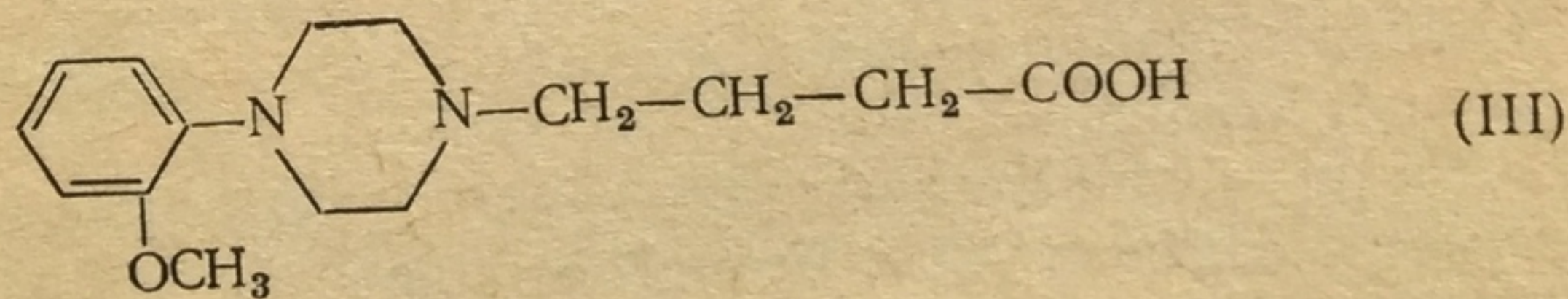
нию и пространственному распределению заряда (Grogan, e. a., 1965).



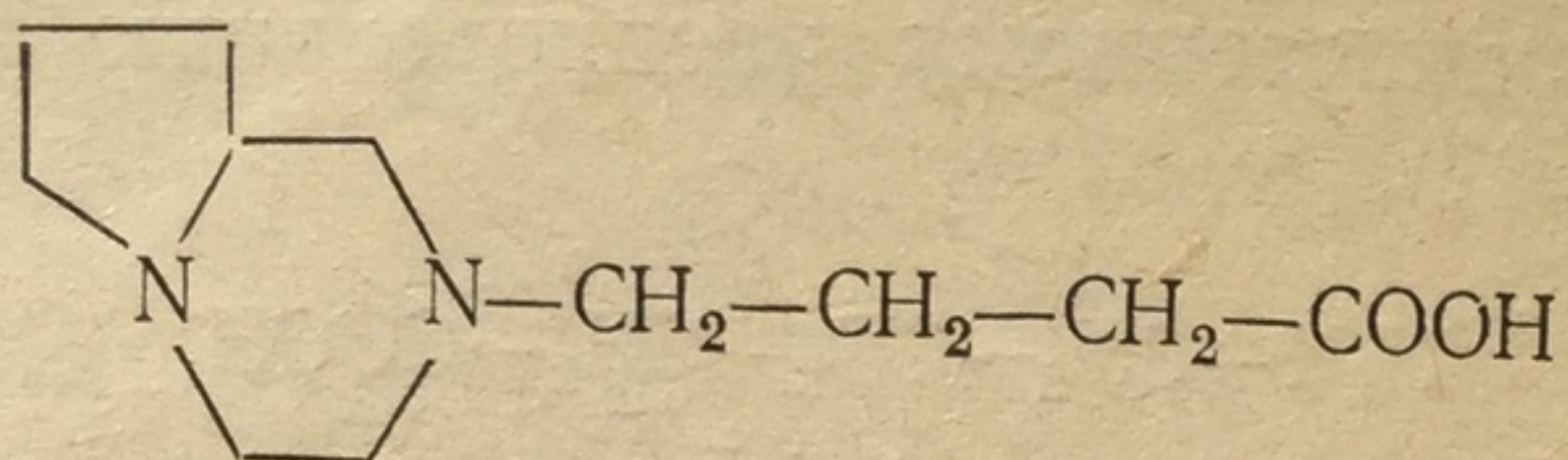
Производное  $\gamma$ -аминобутирофенона—галоанизон

Из приведенных формул нетрудно видеть черты сходства двух сравниваемых соединений, имеющих в основе трехчленную цепочку с аминогруппой на одном конце и карбоксильной группировкой (модифицированной в случае бутирофенонов) на другом. В свете изложенных представлений казалось целесообразным изучить в фармакологическом отношении ряд производных ГАМК, включая некоторые простые модификации ее молекулы с тем, чтобы выяснить основные закономерности связи между строением и фармакологической активностью в данном ряду соединений.

**Поиски нейротропных веществ на основе простых модификаций молекулы ГАМК.** Синтез некоторых простых аналогов ГАМК предприняли А. П. Арендарук, Т. В. Протопопова, Н. В. Смирнова, В. М. Соловьев, Н. М. Цыбина и А. П. Сколдинов. Первоначально предполагалось выяснить, какие изменения активности повлечет за собой замена аминогруппы ГАМК на более сложный основной остаток. Были получены аналоги ГАМК, у которых аминогруппа заменена на о-метоксифенилпиперазиновый радикал (формула III), представляющий собой часть молекулы галоанизона (формула II) или диабазоциклический остаток (формула IV), способ получения которого разработали в Институте фармакологии АМН СССР А. М. Лихошерстов, Л. С. Назарова и А. П. Сколдинов (1970). В результате были получены следующие производные ГАМК:







(IV)

Для оценки фармакологической активности использовали ряд показателей, в первую очередь тест потенцирования наркотического эффекта тиопентал-натрия у белых мышей.

Вещества-потенциаторы инъецировали внутрибрюшинно за 30 мин до наркотика, вводившегося в дозе ЭД<sub>50</sub> (12 мг/кг) в вену. Эффект учитывали в альтернативной форме, по числу животных в группе, у которых наступало боковое положение, сохранявшееся не менее 1 мин. В контрольных опытах наркотический эффект достигался не более, чем у 1 из 20 животных, находившихся в опыте (5%). Получаемые результаты позволяли вычислять ЭД<sub>50</sub> вещества-потенциатора и таким образом количественно сравнивать между собой ряд соединений. Для сравнения использовали галоанизон, поскольку соединение III можно рассматривать как аналог ГАМК, несущий в своей структуре часть молекулы галоанизона.

Все три испытанных вещества обладают в разной степени выраженным депримирующим эффектом. Наименее активной оказалась ГАМК, ее эффект даже в больших дозах (1000—2000 мг/кг) не достигает 50%, что не позволяет рассчитать величину ЭД<sub>50</sub> этого соединения. Наши результаты совпадают в данном случае с наблюдениями других исследователей (И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, 1964).

Галоанизон обладает высокой избирательностью центрального нейротропного действия, являясь в этом отношении типичным нейролептиком: в дозах 2—8 мг/кг препарат «переводит» подпороговую дозу тиопентал-натрия в наркотическую. Это позволяет предполагать наличие так называемого истинного потенцирования, имеющего в своей основе нейротропный эффект и не связанного с угнетением ферментов печени (Brodie e. a., 1955).

Отчетливой способностью потенцировать наркотическое действие тиопентал-натрия обладает также соединение III, которое в отличие от ГАМК проявляет полный потенцирующий эффект. Соединение IV имеет слабые потенцирующие свойства, что, по-видимому, связано с плохим проникновением вещества через гемато-энцефалический барьер.

Итак, модификация молекулы ГАМК в направлении замены аминогруппы более сложным по своей структуре

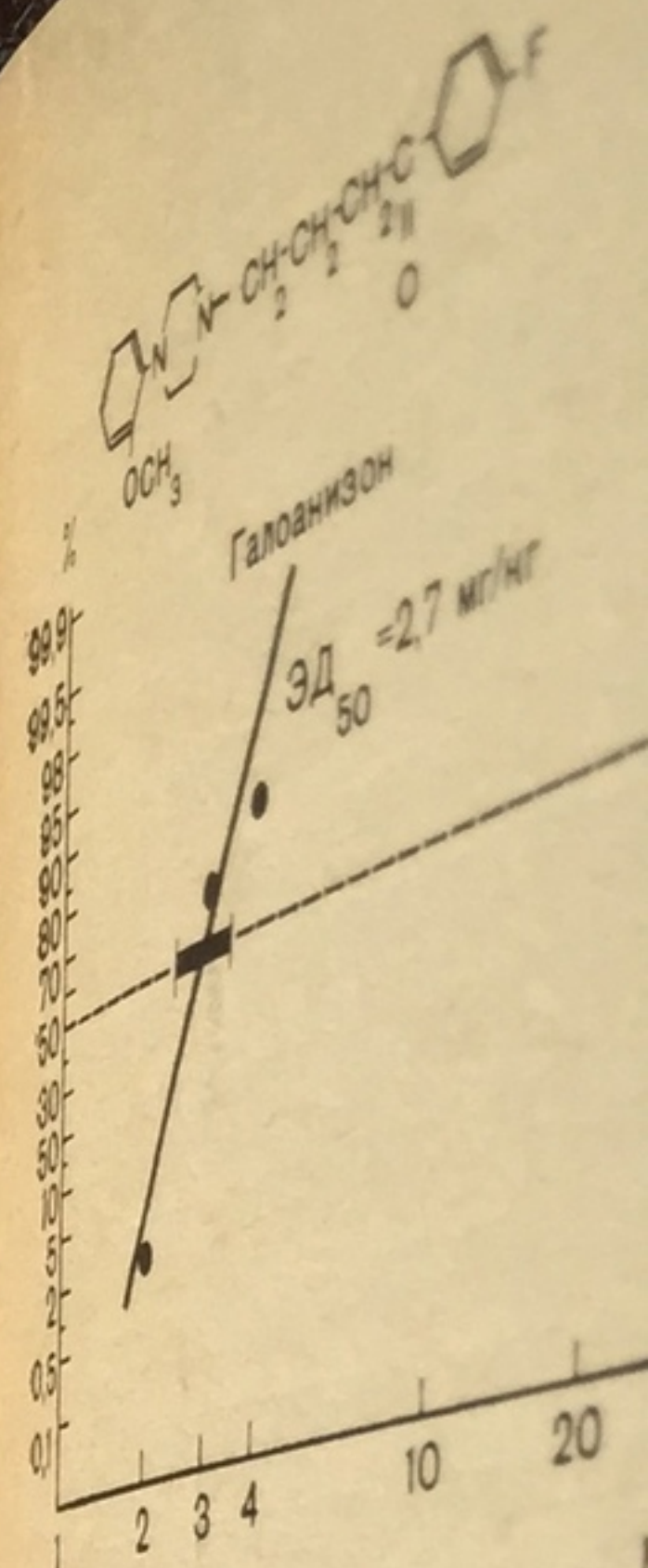


Рис. 17. Сравнительная активная  
эффект для галоанализа, соедине  
рования наркотического эффек  
По оси абсцисс—дозы веществ (лог  
эффект потенцирования (пробитна

[illegible]



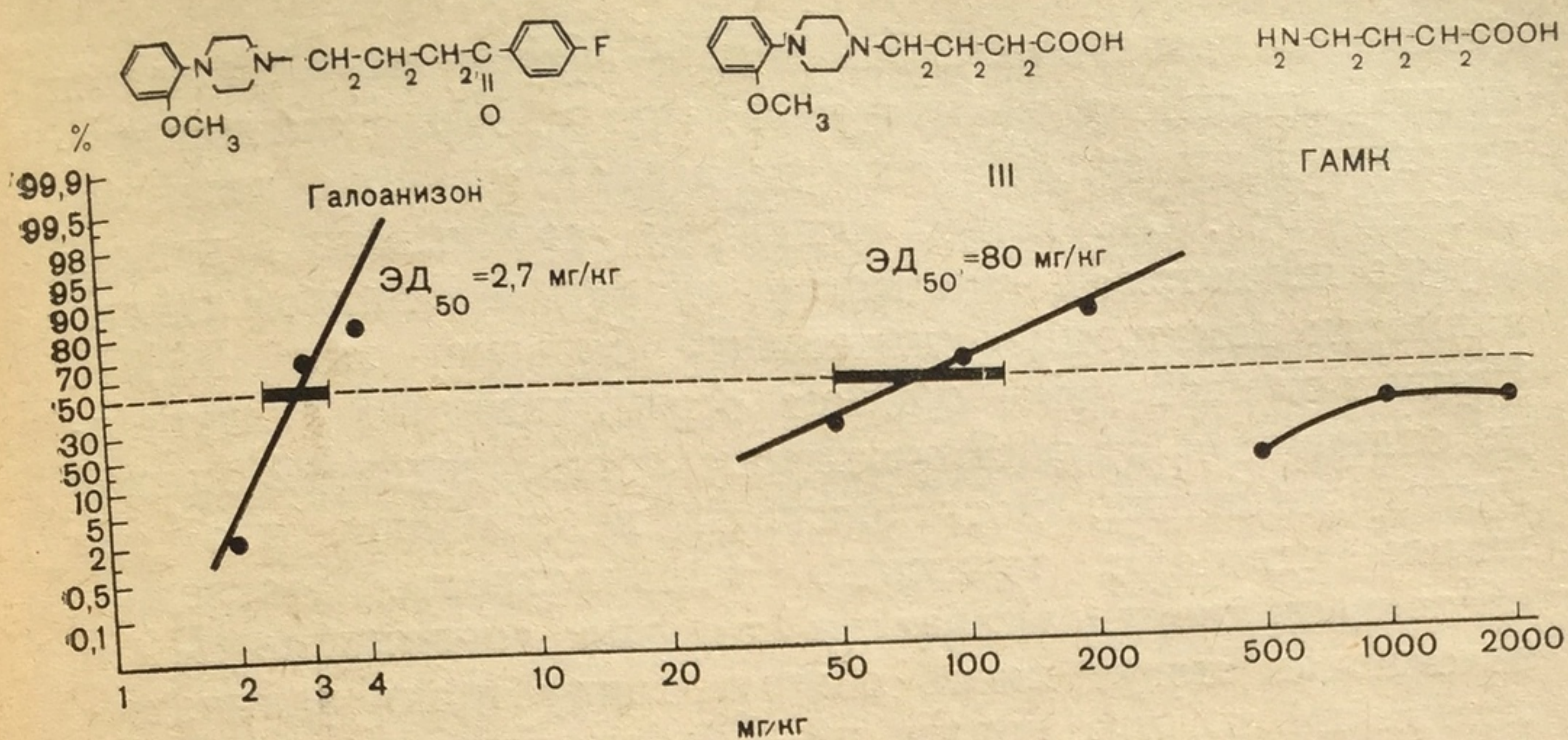


Рис. 17. Сравнительная активность и характер зависимости доза — эффект для галоанизона, соединения III и ГАМК. Тест потенцирования наркотического эффекта тиопентал-натрия. По оси абсцисс — дозы веществ (логарифмическая шкала), по оси ординат — эффект потенцирования (пробитная шкала).

аминосодержащим остатком приводит к лучшему проникновению вещества в мозг, очевидно, в силу уменьшения полярности соединения.

При сравнении активности двух или нескольких соединений важно не только установить между ними количественные соотношения, но и проследить расположение кривых доза — эффект для каждого вещества. Построение таких кривых может помочь в решении вопроса о возможном сходстве или различии механизмов действия сравниваемых между собой веществ. Параллельное расположение линий позволяет предполагать наличие определенного сходства в точках приложения веществ при условии, что наблюдаемые эффекты по внешним проявлениям одинаковы (М. Л. Беленький, 1963).

Представлялось интересным сопоставить между собой линии доза — эффект ГАМК, ее о-метоксифенилпиперазинного аналога (III) и галоанизона (рис. 17). Этот график был построен на основании данных опытов, приведенных выше. Как видно из рис. 17, эффекты сравниваемых веществ, однородные по своему внешнему проявлению (боковое положение животных), располагаются в огромном диапазоне доз, охватывающем три порядка (2—2000 мг/кг), т. е. по относительной активности галоанизон в 1000 раз превосходит ГАМК. Соединение III занимает промежуточное положение. Важно отметить, что ГАМК качественно отличается от двух других соеди-







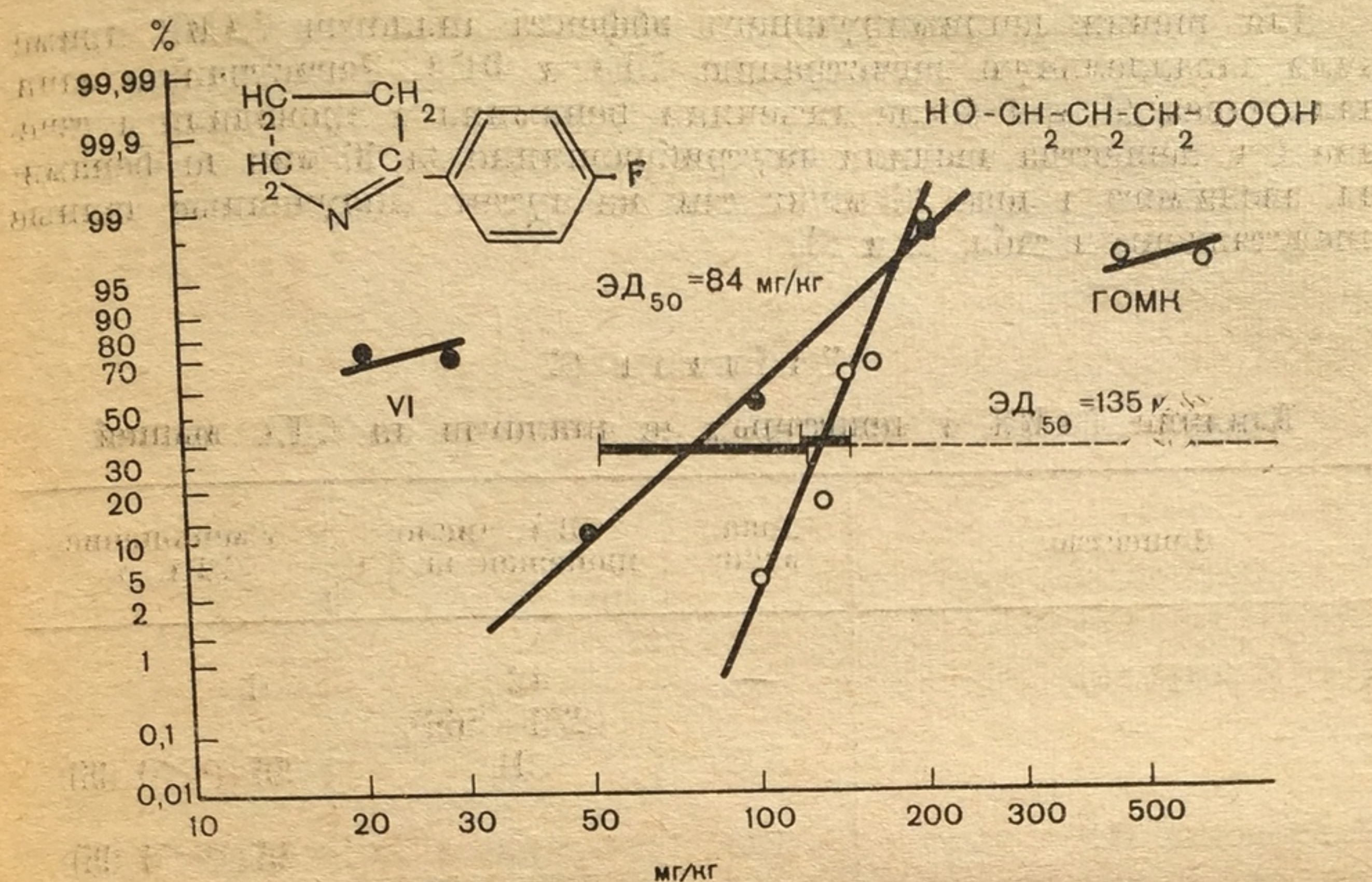


Рис. 18. Сравнительная активность и характер зависимости доза — эффект для соединения VI и ГОМК.  
По осям то же, что и на рис. 17.

значение для преодоления соединением липидной мембраны гемато-энцефалического барьера.

Представляло интерес сопоставить активность соединений с потенцирующими свойствами ГОМК. Оценку проводили с помощью той же методики (рис. 18). Обе кривые доза—эффект, несмотря на видимые различия в их наклоне, удовлетворяют критерию параллелизма, что делает правомерным сравнение соединения VI и ГОМК по активности.

Как видно из сопоставления ЭД<sub>50</sub> соединений, бутирофеноновый аналог ГАМК превосходит по нейротропной активности ГОМК в 1,6 раза (различие статистически значимо —  $P=0,05$ ). В отношении ГОМК наши наблюдения совпадают с результатами исследований Л. А. Серебрякова (1968), подробно изучившего нейротропные свойства этого соединения (1968).

Для расширения представлений о характере нейротропной активности аналогов ГАМК было изучено их влияние на спонтанную и усиленную фенамином двигательную активность белых мышей. Для сравнения использовали ГАМК и галоанизон.



Для оценки депримирующего эффекта аналогов ГАМК применили параллельную регистрацию СДА и ФГА. Регистрацию начинали через 15 мин после инъекции фенамина и проводили в течение 1 ч. Вещества вводили внутривенно за 30 мин до фенамина, вводимого в дозе 10 мг/кг тем же путем. Полученные данные представлены в табл. 12 и 13.

Таблица 12  
Влияние ГАМК и некоторых ее аналогов на СДА мышей

Вещество	Доза, мг/кг	СДА, число пробежек за 1 ч	Уменьшение СДА, %
H <sub>2</sub> O (контроль)	—	421 (273÷569)	0
ГАМК	500	191 (128÷254)	55 (P<0,05)
Соединение III	100	146 (60÷231)	65 (P<0,05)
Соединение VI	100	109 (68÷149)	74 (P<0,05)
Галоанизон	2	303 (286÷320)	28 (P<0,05)

Таблица 13  
Влияние ГАМК и некоторых ее аналогов на ФГА мышей

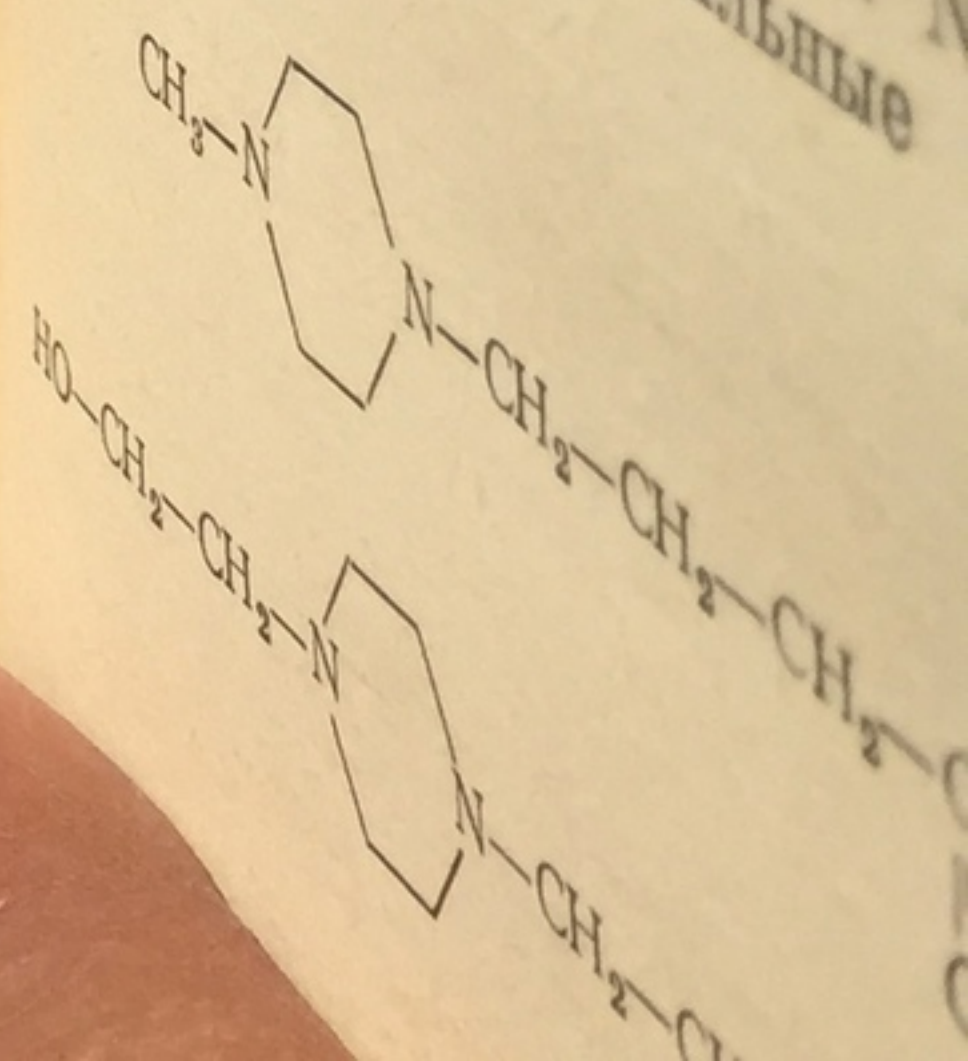
Вещество	Доза, мг/кг	ФГА, число пробежек за 1 ч	Уменьшение ФГА, %
Фенамин (контроль)	10	2957 (2487÷3427)	0
ГАМК+фенамин	500	3297 (2338÷4256)	11* (P>0,05)
Соединение III + фенамин	100	1486 (1047÷1924)	50 (P<0,05)
Соединение VI + фенамин	100	1732 (1167÷2297)	42 (P<0,05)
Галоанизон + фенамин	2	399 (282÷516)	87 (P<0,05)

\* Увеличение ФГА

Как видно из данных табл. 12, ГАМК является седативным эффектом, который проявляется СДА животных. На ФГА ГАМК согласуется с представлением об ее влиянии на центральный антиадренергический эффект. Более выраженным влиянием на СДА ГАМК — соединения III и VI. Характерных веществ по сравнению с ГАМК на ФГА выражено все же слабее, чем на СДА, в то время как ФГА у фенамина почти полностью.

Итак, аналоги ГАМК, полученные модификацией ее молекулы, обладают фармакологическим «спектром» нейротропности, способной потенцировать эффект тиопентала СДА, противодействовать возбуждающему действию фенамина, однако их активность невелика. Исследования были направлены на выяснение того, насколько избирательным действием ГАМК с более избирательным действием на ФГА сказывается на активности веществ, влияющих в γ-аминогруппе и какую роль играют в ней.

Н. В. Смирнова и А. П. Сколдинов с соавторами изучали производных бутирофенона, содержащих заместителей при γ-атоме углерода N-β-оксиэтилпиперазинильные (табл. VII и VIII).





огов ГАМК при  
Регистрацию в  
проводили в те  
30 мин до фе  
полученные дан

на СДА мышей

по 1 ч	Уменьшение СДА, %
0	
55 (P<0,05)	
65 (P<0,05)	
74 (P<0,05)	
28 (P<0,05)	

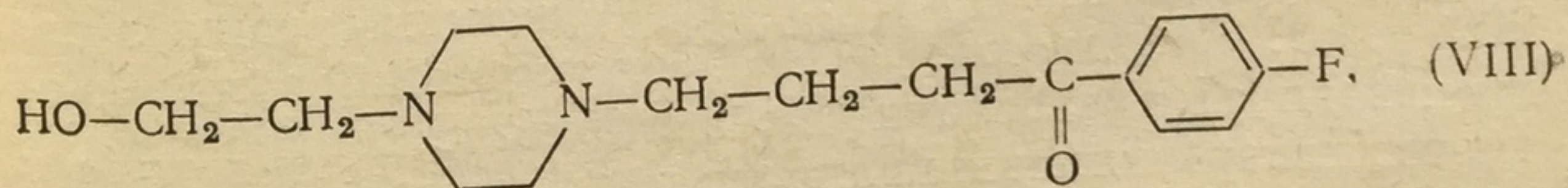
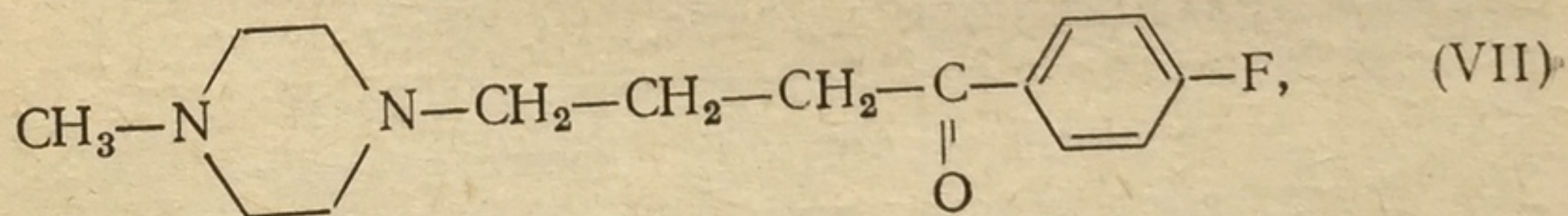
на ФГА мышей

по 1 ч	Уменьшение ФГА, %
0	
11* (P>0,05)	
50 (P<0,05)	
42 (P<0,05)	
87 (P<0,05)	

Как видно из данных табл. 12, ГАМК обладает некоторым седативным эффектом, который проявляется в уменьшении СДА животных. На ФГА ГАМК не влияет, что согласуется с представлением об отсутствии у этого вещества центрального антиадренергического действия. Более выраженным влиянием на СДА обладают аналоги ГАМК — соединения III и VI. Характерная особенность этих веществ по сравнению с ГАМК — появление антагонистического эффекта в отношении ФГА, хотя влияние на ФГА выражено все же слабее, чем влияние на СДА (50 и 65% угнетения соответственно для соединения III и 42 и 74% — для соединения VI). Обращает внимание диаметрально противоположное соотношение этих эффектов у галоанизона, являющегося типичным нейролептиком. В дозе, равной 2 мг/кг, галоанизон практически не влияет на СДА, в то время как ФГА угнетается на 87%, т. е. почти полностью.

Итак, аналоги ГАМК, полученные на основе простых модификаций ее молекулы, обладают отдельными чертами фармакологического «спектра» нейролептиков (способность потенцировать эффект тиопентал-натрия, угнетать СДА, противодействовать возбуждающему действию фенамина), однако их активность невысока. Дальнейшие исследования были направлены на поиски аналогов ГАМК с более избирательным действием, причем главное внимание было уделено выяснению двух вопросов: как сказывается на активности вещества характер заместителей в  $\gamma$ -аминогруппе и какую роль играет длина углеродной цепи.

Н. В. Смирнова и А. П. Сколдинов синтезировали 2 новых производных бутирофенона, содержащих в качестве заместителей при  $\gamma$ -атоме углерода N-метил соответственно N- $\beta$ -оксиэтилпиперазинильные радикалы (формулы VII и VIII).





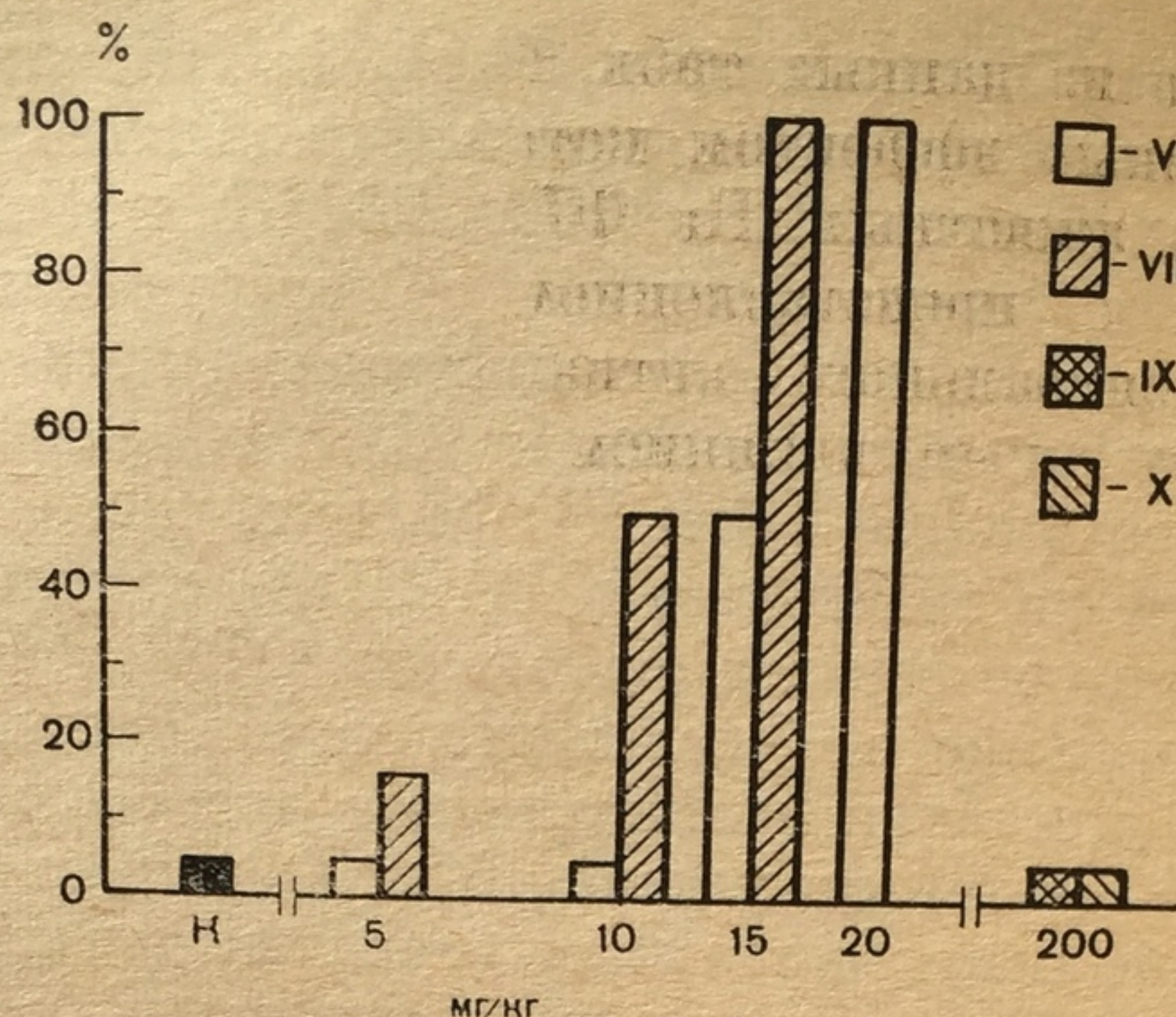
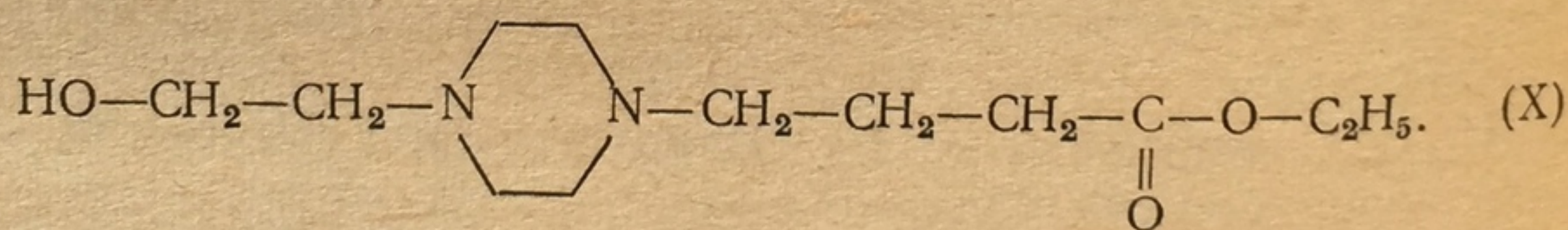
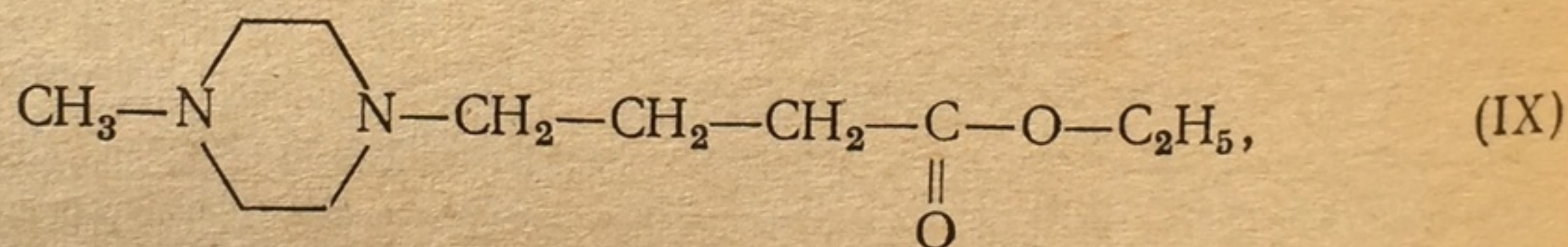


Рис. 19. Влияние некоторых пиперазиновых производных бутирофенона (VII—X) на наркотический эффект пороговой дозы (ЭД<sub>5</sub>) тиопентал-натрия (12 мг/кг в вену).

К — контроль. По оси абсцисс — доза potenziрующего вещества (логарифмическая шкала); по оси ординат — число животных с боковым положением.

Одновременно были получены этиловые эфиры соответствующих замещенных γ-аминомасляных кислот (формулы IX и X).



Изучение фармакологических свойств этих соединений проводили по схеме, использованной ранее для характеристики аналогов ГАМК. Результаты экспериментов с подпороговой дозой тиопентал-натрия (12 мг/кг внутривенно) представлены на рис. 19. Как видно из рис. 19, п-фторбутирофеноны (соединения VII и VIII) обладают выраженной нейротропной активностью в дозах 5—20 мг/кг, в то время как соответствующие им этиловые эфиры (соединения IX и X) неэффективны даже в дозе 200 мг/кг. Соединение VIII (оксиэтилпиперазинильное производное) превосходит по активности соединение VII (метилпиперазинильный аналог предыдущего).

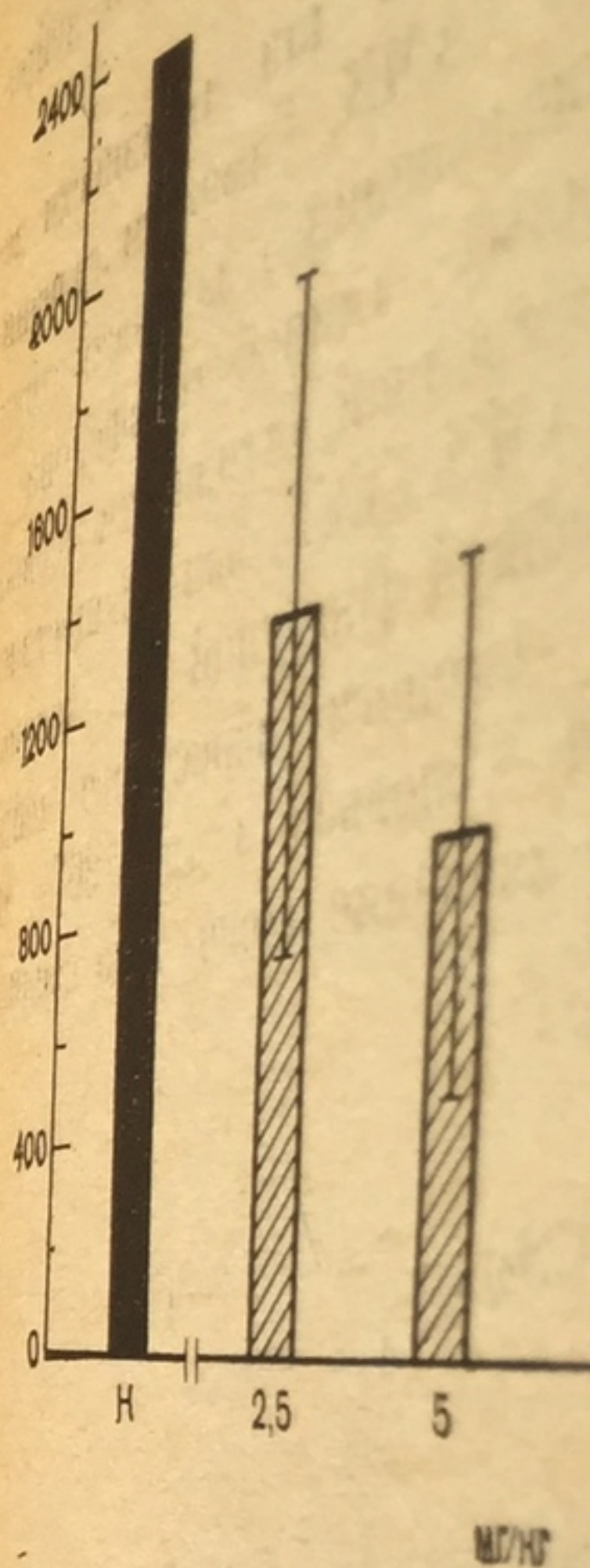


Рис. 20. Влияние пиперазиновых (VII—X) на фенаминовую гиперактивность (ФГА).

Ф — фенамин в дозе 10 мг/кг (контроль). Значительной активности (число пробегавших) не наблюдается, что и на рис. 19.

Результаты опытов с ФГА по рис. 20). Наиболее активным из веществ этого ряда оказался фенамин. В дозе 10 мг/кг это вещество обусловленное фенамином действие VII не оказали. Как и в опытах с тиопентал-натрием, соединения IX и X) оказались неэффективными. Таким образом, замена аминной группы на карбоксильную (соединения VII и VIII) позволяет получить соединения, обладающие высокой нейротропной активностью. Сравнение соединений VII и VIII) по тесту потогенности. Важно также отметить, что в новой части молекулы



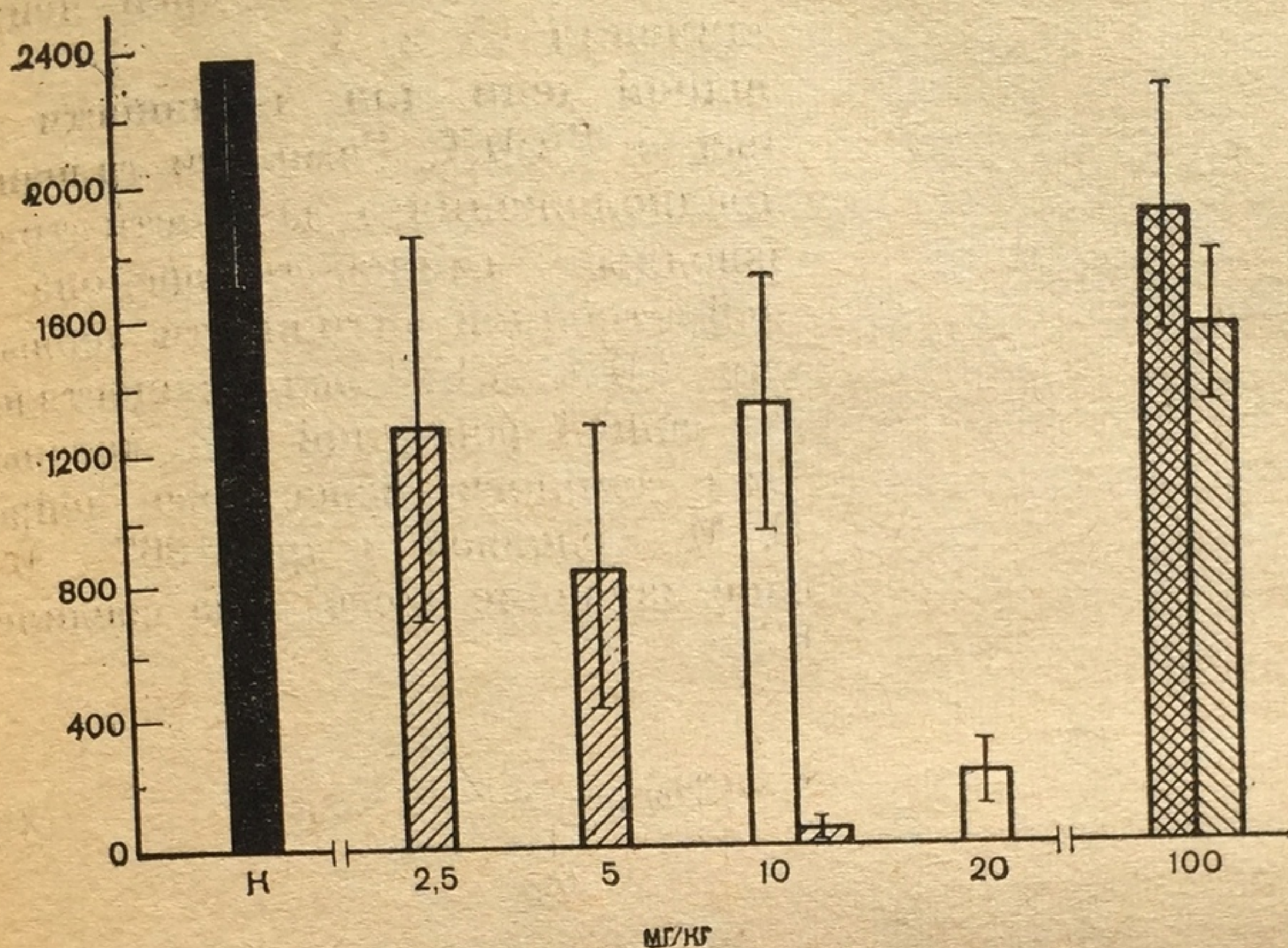


Рис. 20. Влияние пиперазиновых производных бутирофенона (VII—X) на фенаминовую гиперактивность белых мышей (тест ФГА).

K — фенамин в дозе 10 мг/кг (контроль). По оси ординат — величина двигательной активности (число пробежек за 1 ч). Остальные обозначения те же, что и на рис. 19.

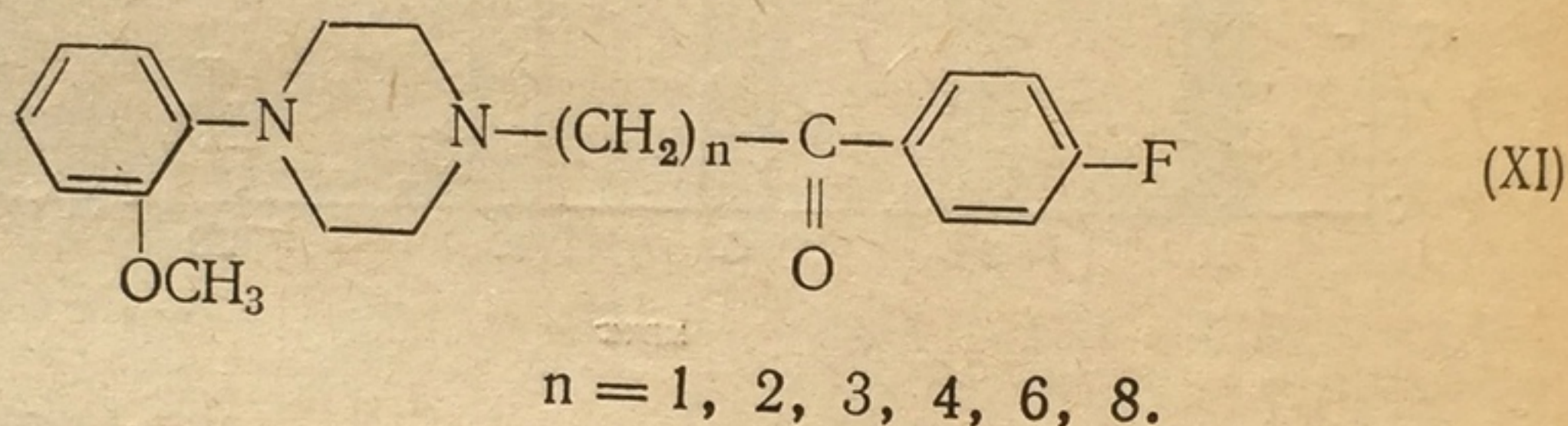
Результаты опытов с ФГА подтвердили эту закономерность (рис. 20). Наиболее активным антагонистом фенамина из веществ этого ряда оказалось соединение VIII, эффект которого проявлялся, начиная с дозы 2,5 мг/кг; в дозе 10 мг/кг это вещество полностью предупреждало обусловленное фенамином двигательное возбуждение. У соединения VII начальный эффект проявлялся при дозе, равной 10 мг/кг. Как и в опытах с потенцированием действия тиопентал-натрия, эфирные аналоги (соединения IX и X) оказались практически неэффективными, они лишь незначительно уменьшали ФГА.

Таким образом, замена аминогруппы на алкилпиперазинильный радикал позволяет получить соединения с относительно высокой нейротропной активностью (соединения VII и VIII). Сравнение с  $\gamma$ -аминобутирофеноном (соединение V) показывает, что эти соединения в 5—8 раз активнее по тесту потенцирования эффекта тиопентал-натрия. Важно также отметить, что замена арилкетонной части молекулы соединений типа VII—VIII на



сложноэфирную сопровождается полной потерей нейротропной активности (соединения IX и X).

Значение длины углеродной цепи для активности веществ, структурно сходных с ГАМК. Гомологи галоанилона. С целью проверки предположения о важности структурного сходства производных аминобутирофенона с ГАМК для проявления нейротропной активности первых, в Институте фармакологии АМН СССР был осуществлен синтез ряда соединений (с общей формулой XI), которые могли рассматриваться как гомологи известного нейротропика галоанилона (В. М. Соловьев и др., 1967). Мы провели фармакологическое изучение этого ряда соединений (К. С. Раевский, 1967):



Полученные соединения различались между собой числом углеродных атомов ( $n$ ) между карбонильной группой и третичным атомом азота. Располагая таким набором гомологичных соединений, представлялось возможным изучить один из важных аспектов связи между химической структурой и нейротропной активностью в ряду  $p$ -фторфенил-( $\omega$ -аминоалкил)-кетон, частным случаем которых ( $n=3$ ) являются рассматриваемые производные  $\gamma$ -аминобутирофенона. Предполагалось выяснить зависимость фармакологической активности соединений от длины углеводородной цепи между функциональными группами. Для суждения о нейротропной активности веществ использовали феномен двигательной гиперактивности, вызванной фенамином, и тест потенцирования наркотического эффекта тиопентал-натрия.

Вещества вводили внутривенно в возрастающих дозах за 30 мин до инъекции фенамина в дозе 10 мг/кг. Двигательную активность, как и в предыдущих экспериментах, регистрировали при помощи 40-канального актометра в течение 1 ч. Снижение двигательного возбуждения после введения вещества учитывали в процентах по сравнению с контрольной величиной гиперактивности животных, получавших только фенамин. Строили кривую зависимости доза — эффект и графически определяли дозу, соответствующую снижению ФГА на 50% ( $ED_{0.5}$ ). Тест потенцирования эффекта подпороговой дозы тиопентал-натрия (12 мг/кг внутривенно с определением  $ED_{50}$  веществ-потенциаторов) проводили по описан-

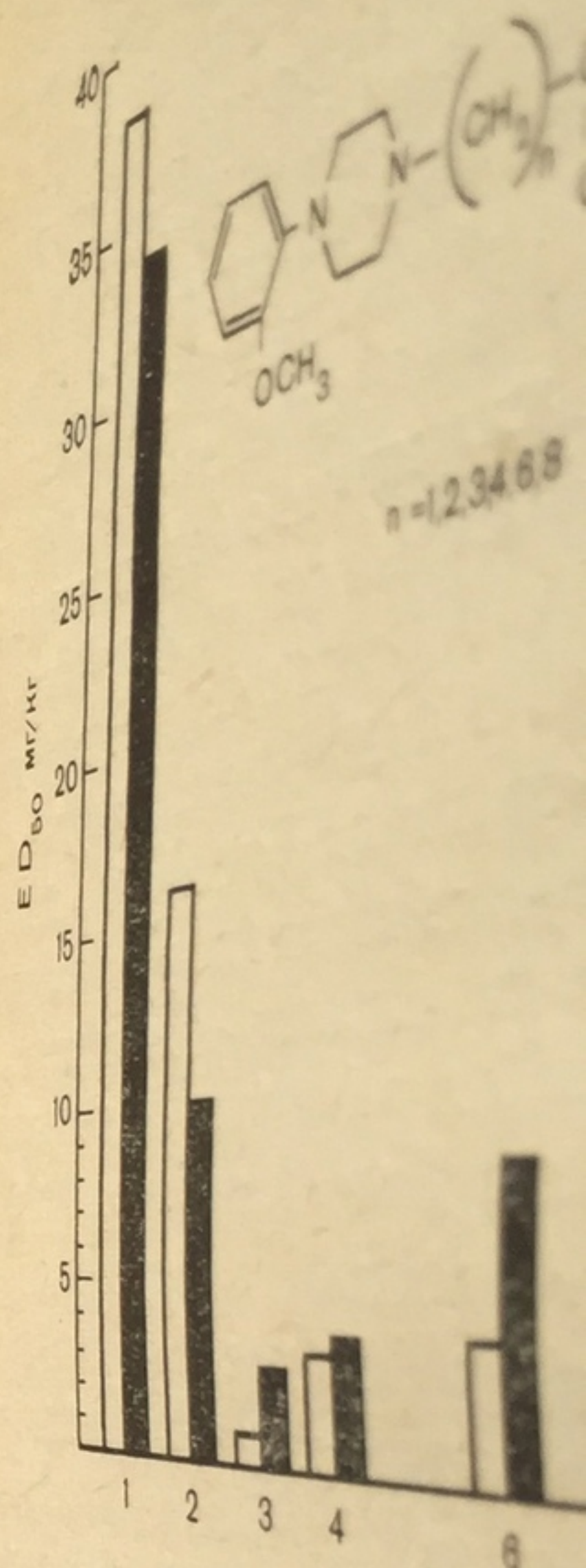


Рис. 21. Зависимость нейротропной активности п-фторфенил-( $\omega$ -аминоалкил)-кетон от длины углеродной цепи. По оси абсцисс — число углеродных атомов между карбонильной группой и третичным атомом азота, по оси ординат — величина нейротропной активности ( $ED_{50}$ ) и потенцирования тиопентал-натрия (белые столбики) и потенцирования тиопентал-натрия (черные столбики). Для расчета  $ED_{50}$  и  $LD_{50}$  соединений XI показало, что все они в той или иной степени обладают нейротропной активностью. Сравнительное изучение соединений XI показало, что все они в той или иной степени обладают нейротропной активностью. Сравнивая нейротропную активность соединений XI с активностью психотропных веществ, можно считать, что соединения XI обладают нейротропной активностью. На рис. 21. По оси ординат показана величина  $ED_{50}$  или  $LD_{50}$  соединений XI, по оси абсцисс — число углеродных атомов между карбонильной группой и третичным атомом азота. Белые столбики — величина нейротропной активности ( $ED_{50}$ ), черные столбики — величина потенцирования тиопентал-натрия. На рис. 21.



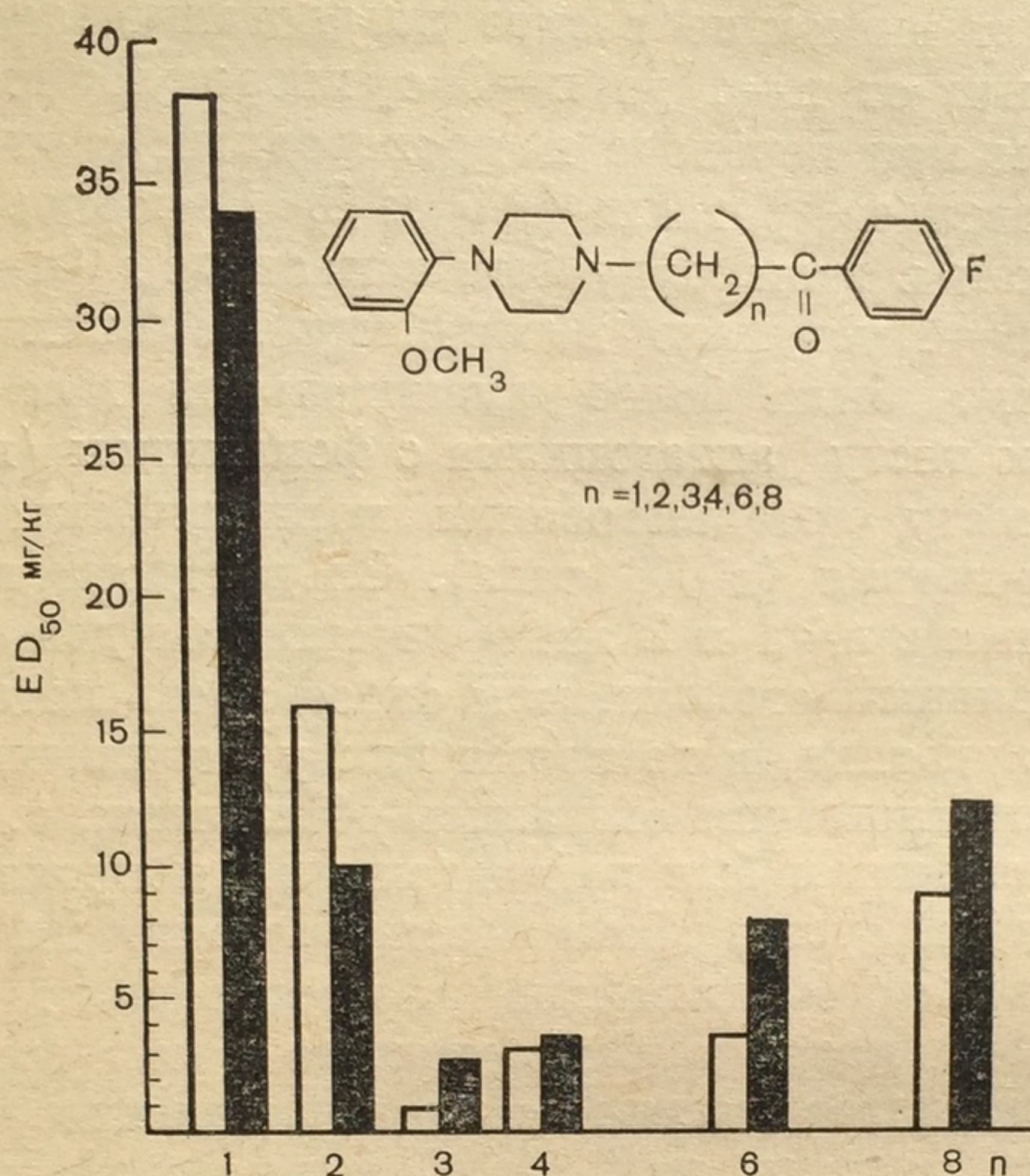


Рис. 21. Зависимость нейротропной активности в ряду п-фторфенил-(ω-аминоалкил)-кетонс от длины углеводородной цепи.

По оси абсцисс — число углеродных атомов между функциональными группами, по оси ординат — величина нейротропной активности по тестам ФГА (белые столбики) и потенцирования тиопенталового сна (черные столбики).

ной выше схеме. Для расчета ЭД<sub>50</sub> и ЛД<sub>50</sub> соединений пользовались методом Литчфилда и Уилкоксона (М. Л. Беленький, 1963).

Сравнительное изучение соединений с общей формулой XI показало, что все они в той или иной степени являются носителями нейротропной активности, а их эффективность как антагонистов фенамина позволяет предполагать наличие психотропных свойств. Вместе с тем различия в активности отдельных представителей ряда, отличавшихся один от другого только числом  $n$ , оказались весьма значительными. Основные закономерности связи между химическим строением и активностью в ряду п-фторфенил-(ω-аминоалкил)-кетонс приведены на рис. 21.

На оси ординат показана величина нейротропной активности вещества, выраженная его ЭД<sub>0,5</sub> или ЭД<sub>50</sub>, т. е. дозой, соответствующей стандартному эффекту (снижение фенаминового возбуждения на 50% или засыпание 50% животных, получивших подпороговую дозу тиопентал-натрия). На оси абсцисс нанесено значение  $n$ .



Обращает внимание резкое возрастание активности в направлении от  $n=1$  до  $n=3$  с последующим плавным снижением при переходе к производным с числом метиленовых звеньев, равных 4, 6 и 8. Наиболее активным соединением в этом ряду был галоанизон ( $n=3$ ), соединение с  $n=4$  уступало последнему по активности, причем разница была более значительной при сравнении веществ по тесту антагонизма с фенамином (в 3,4 раза), чем по тесту потенцирования наркотического эффекта тиопентал-натрия (в 1,6 раза). Следует отметить, что у производных с  $n=1$  и 2 антифенаминовое действие выражено в меньшей степени, чем способность потенцировать эффект наркотика, в то время как у соединений с  $n=3$ ; 4; 6 и 8 соотношения оказались обратными, т. е. антагонизм с фенамином был избирательным и проявлялся при меньших дозах, чем эффект потенцирования наркоза.

Избирательность антифенаминового эффекта наряду с относительно малой активностью по тесту потенцирования барбитуратов может свидетельствовать о высокой активности вещества как потенциального антипсихотического средства в клинике, что было показано нами на примере известного нейролептика трифтазина (К. С. Равевский и др., 1964). Отсутствие избирательного антагонизма с фенамином у соединений с  $n=1$  и 2 указывает, по-видимому, на то, что снижение ФГА имеет в данном случае иной, менее специфический механизм. Наиболее избирательным антагонистом фенамина является соединение с  $n=3$  (см. рис. 21), причем это совпадает с наибольшей абсолютной активностью вещества по обоим использованным тестам. Ближайшее к галоанизону по активности соединение ( $n=4$ ) уступало по степени избирательности антагонизма с фенамином не только галоанизону, но и соединению с  $n=6$ .

Изучение острой суточной токсичности соединений с разной длиной углеводородной цепи показало, что различия в величине средней летальной дозы ( $LD_{50}$ ) для большинства исследованных веществ не очень значительны (рис. 22). Исключение составляет производное с  $n=1$ , резко уступавшее всем остальным веществам как по активности, так и по токсичности.

Сравнивая весь ряд соединений с  $n=1$ ; 2; 3; 4; 6 и 8, можно видеть, что изменения токсичности при переходе от одного соединения к другому не параллельны изменениям активности.

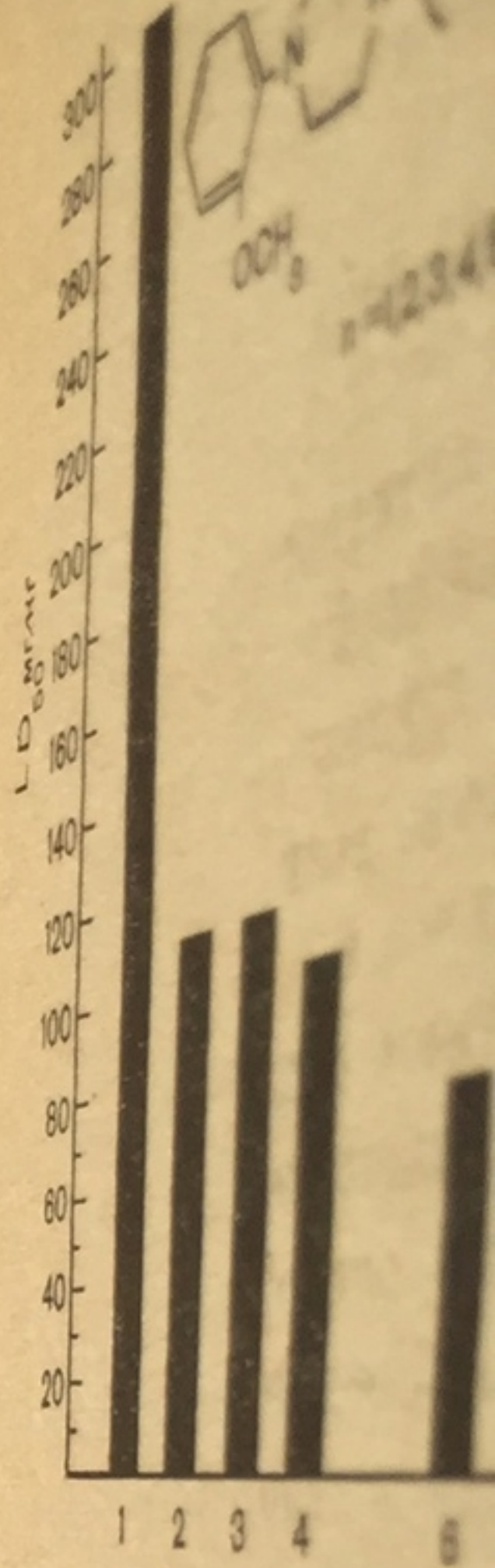


Рис. 22. Зависимость токсичности в ряду п-фторфенил-( $\omega$ -аминоалкил)-кетонов от длины углеводородной цепи. По оси абсцисс — число углеродных атомов в цепи, по оси ординат — величина острой токсической дозы.

Если ввести широко используемый критерий терапевтического индекса (ТИ) для веществ, обладающих терапевтическим эффектом, то можно сделать вывод, что соединения с  $n=3$  и 4 являются наиболее перспективными для дальнейшего изучения.

Таблица 14  
Сравнительная характеристика п-фторфенил-( $\omega$ -аминоалкил)-кетонных веществ с различной длиной углеводородной цепи по тесту потенцирования

n	LD <sub>50</sub> , мг/кг	ЭД <sub>50</sub> по тесту потенцирования	ТИ
1	~10	~10	~1
2	300	~110	~2.7
3	110 (89-135)	~117	~1.0
4	110 (103-117)	~70	~1.6
6	98 (91-105)	~174	~1.8
8	70 (55-90)	~174	~2.5



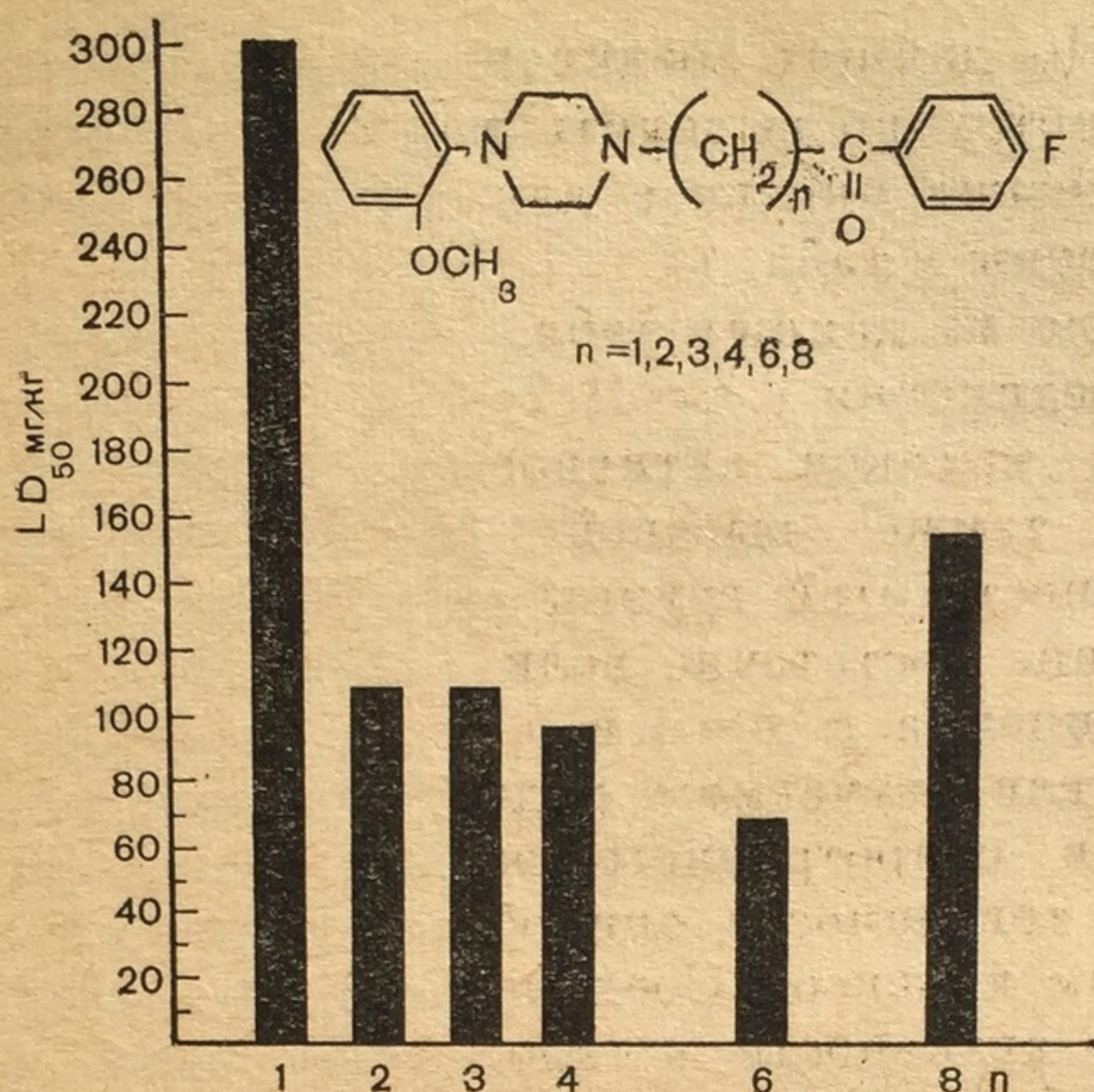


Рис. 22. Зависимость токсичности в ряду п-фторфенил-(ω-аминоалкил)-кетонов от длины углеводородной цепи.

По оси абсцисс — число углеродных атомов между функциональными группами, по оси ординат — величина острой токсичности.

Если ввести широко используемый для оценки лекарственных веществ критерий терапевтической широты (так называемый терапевтический индекс), выраженный отно-

Таблица 14

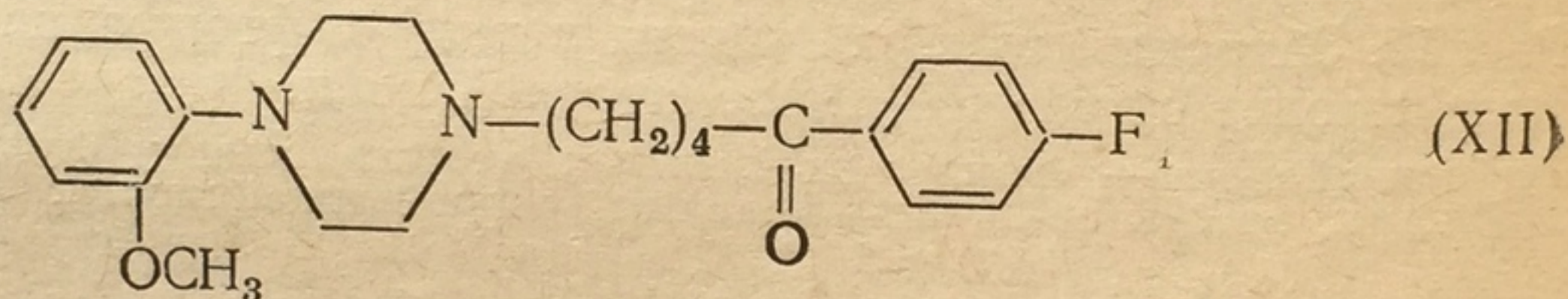
Сравнительная характеристика терапевтической широты п-фторфенил-(ω-аминоалкил)-кетонов с различной длиной углеводородной цепи

n	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	ЭД <sub>50</sub> по тесту потенцирования, мг/кг	$\frac{ЛД_{50}}{ЭД_{50}}$
1	300	34 (29 ÷ 40)	9
2	110 (89 ÷ 135)	10 (5,1 ÷ 19,5)	11
3	110 (103 ÷ 117)	2,7 (2,1 ÷ 3,4)	41
4	98 (91 ÷ 105)	3,5 (1,75 ÷ 7,0)	28
6	70 (55 ÷ 90)	8 (6,4 ÷ 9,9)	8,8
8	155 (138 ÷ 174)	12,5 (6,25 ÷ 25,0)	12,4



шением ЛД<sub>50</sub> данного соединения к ЭД<sub>50</sub>, то в исследованном ряду нетрудно выделить два типа веществ. Значения терапевтических индексов для серии изученных соединений приведены в табл. 14.

Как видно из данных табл. 14, к первому типу можно отнести соединения с  $n=1$ ; 2; 6 и 8. Среди них имеется вещество с высокой активностью, токсичность которого оказалась также высокой ( $n=6$ ). Терапевтический индекс веществ этой группы колеблется в пределах 10. Эта величина достаточно велика. Ко второму типу относятся соединения с  $n=3$  и 4, т. е. наиболее активные представители изучаемого ряда. Благодаря высокой избирательности нейротропного эффекта при сравнительно невысокой токсичности они обладают наибольшим терапевтическим индексом. Соединение с  $n=4$  (формула XII), близкое по активности к галоанизону, было подвергнуто более подробному фармакологическому изучению.



Итак, имеется строгая зависимость нейротропной активности от числа метиленовых звеньев между функциональными группами. Наиболее активным является соединение с  $n=3$ , затем с удлинением или укорочением углеводородной цепи активность постепенно снижается в следующем порядке:  $n=3$ ; 4; 6; 2; 8 и 1. Обращает внимание неравномерность снижения активности в данном ряду от соединения с  $n=3$  к соединениям с укороченной или удлиненной углеродной цепью. Переход от  $n=3$  к  $n=2$  (особенно к  $n=1$ ) сопровождается более резким падением активности, чем при удлинении цепи до 4, 6 или даже 8 углеродных атомов. Можно предположить в виде рабочей гипотезы, что для связывания с предполагаемым рецептором вещество должно иметь строго определенное расстояние между функциональными группами (карбонильной и третичным атомом азота). Соединения с удлиненной цепью не теряют способности к связыванию с рецептивным субстратом за счет «изгибания» молекулы (высокая антифенаминовая активность производных с  $n=4$  и 6). Соединения с числом углеродных атомов меньше 3 ( $n=1$  и 2) практически утрачивают способность к

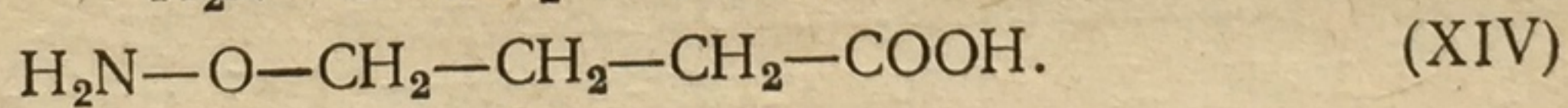
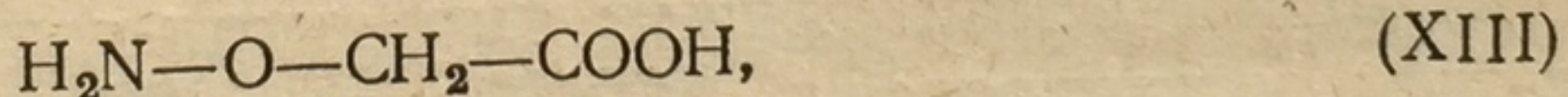


связыванию с рецептором из-за некомпенсируемого несоответствия расстояния между функциональными группами вещества и рецептора.

Полученные данные позволяют, по нашему мнению, подтвердить точку зрения, согласно которой нейротропная активность аминобутирофенонов может быть обусловлена их сходством с ГАМК по строению и пространственному распределению заряда (Grogan e. a., 1965).

**Вещества, способные вмешиваться в метаболизм ГАМК.** Вследствие низкой проницаемости гемато-энцефалического барьера для ГАМК и неэффективности ее при обычных путях введения внимание исследователей привлекли вещества, способные угнетать некоторые звенья метаболизма ГАМК и тем самым приводить к накоплению этой аминокислоты в мозге. К таким веществам относятся гидроксилламин, аминоксиуксусная кислота (АОУК), дипропилуксусная кислота, вызывающие торможение активности фермента, обеспечивающего трансаминирование ГАМК и  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием глутамата и полуальдегида янтарной кислоты (см. схему шунта ГАМК). Известно, что ингибирование  $\alpha$ -кетоглутарат-трансаминазы сопровождается повышением содержания ГАМК в мозге животных (Roberts e. a., 1964).

Можно было ожидать, что АОУК и подобные ей соединения, повышая уровень ГАМК, будут обладать нейротропной активностью. Мы располагали АОУК (формула XIII) и одним из ее гомологов —  $\gamma$ -аминооксимасляной кислотой (ГАОМК, формула XIV). Фармакологические свойства этих соединений мы изучали совместно с Р. У. Островской и Г. Н. Артеменко (Р. У. Островская и др., 1970).



Соединение XIV можно рассматривать как аминокси-производное ГОМК. Интерес к изучению его нейротропных свойств определялся также и этим обстоятельством. АОУК и ГАОМК были синтезированы в Институте фармакологии АМН СССР.

В дозах, равных 20—40 мг/кг, аминоксикислоты не вызывали видимых изменений общего поведения животных, при увеличении доз до 40—80 мг/кг отмечалось некоторое снижение двигательной активности мышей.



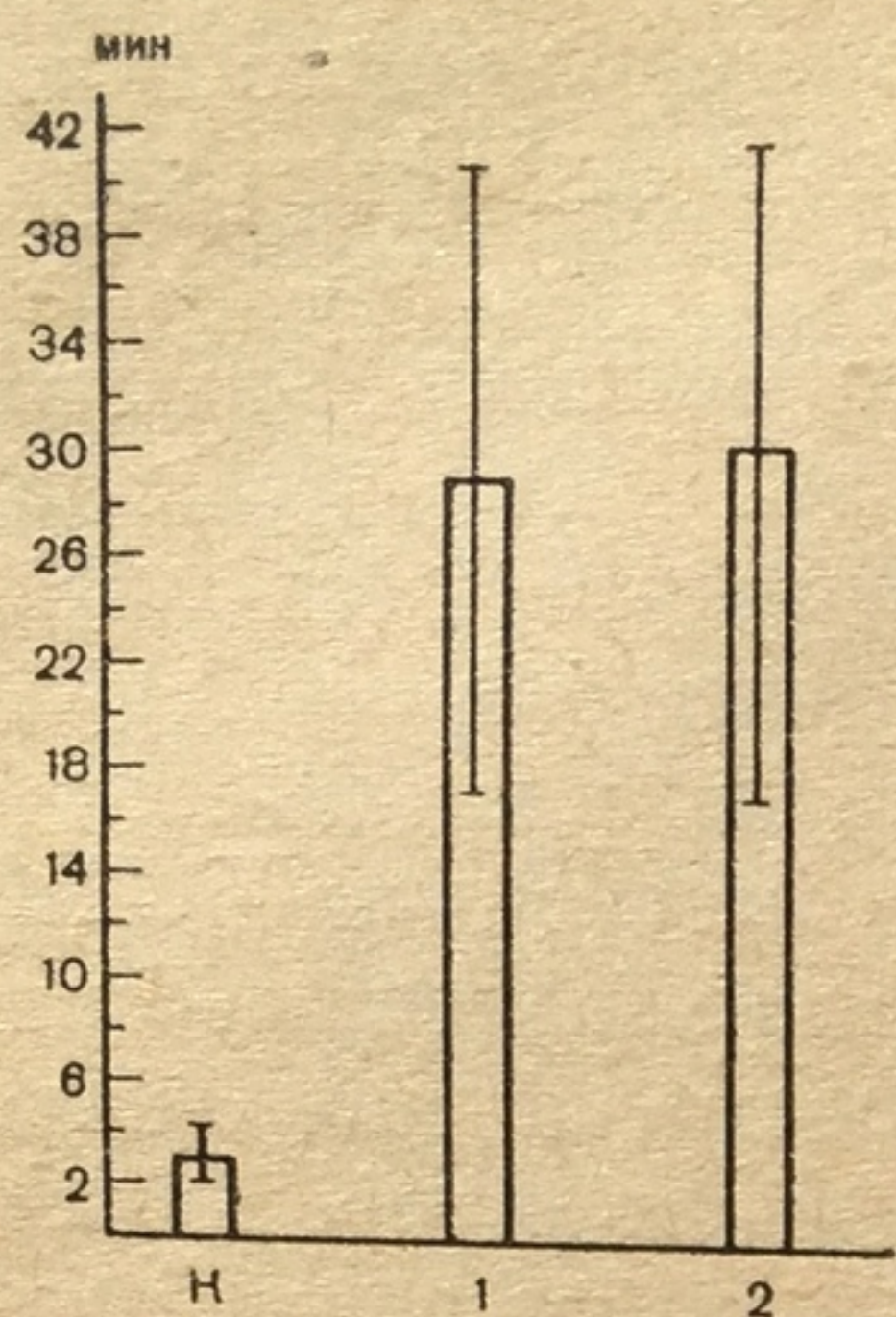


Рис. 23. Влияние аминокислот на продолжительность наркоза у мышей, вызванного тиопентал-натрием.

К — тиопентал-натрий 25 мг/кг (контроль); 1 — АОУК (20 мг/кг) + тиопентал-натрий (25 мг/кг); 2 — ГАОМК (40 мг/кг) + тиопентал-натрий (25 мг/кг). По оси ординат — продолжительность наркотического эффекта.

судьбе в организме. Было установлено, что ЭД<sub>50</sub> ГОМК по критерию бокового положения составляет для мышей 1100 (743 ± 1628) мг/кг. АОУК (20 мг/кг) и ГАОМК (40 мг/кг) при введении за 30 мин до ГОМК значительно усиливают наркотический эффект последней: ЭД<sub>50</sub> оксибутирата натрия снижается до 370 (268 ÷ 511) и 360 (266 ÷ 486) мг/кг соответственно.

Наркотический эффект тиопентал-натрия также значительно усиливается. АОУК в дозе 20 мг/кг при введении за 30 мин до тиопентал-натрия (25 мг/кг) увеличивает продолжительность его действия почти в 10 раз. ГАОМК оказывает аналогичное влияние в дозе 40 мг/кг (рис. 23). Если исследуемые аминокислоты вводили за 3 ч до тиопентал-натрия, пролонгирование было менее выраженным. Токсичность тиопентал-натрия в условиях предварительного (за 30 мин) введения аминокислот не возрастает. В связи с тем что наблюдаемое пролонгирование может быть результатом не только нейротропного эффекта, но и влияния на ферменты печени, были проведены опыты с мексаламом, который не подвергается метаболи-

В дозах 100 мг/кг и выше эти вещества вызывали у части животных клонико-тонические судороги, при этом некоторые мыши погибали. При дозах, равных 180—200 мг/кг, частота возникновения судорог и процент смертельных исходов возрастают. Интересно отметить, что увеличение дозы до 600 мг/кг не сопровождается заметным нарастанием смертности; судороги становятся менее интенсивными, что, возможно, связано с усилением седативного компонента в действии веществ.

**Влияние на эффекты наркотических и снотворных веществ.** С целью сравнения были использованы наркотические вещества различного типа: ГОМК, связанная, как отмечалось выше, с метаболизмом ГАМК, тиопентал-натрия и мексалам — барбитураты, различающиеся по длительности действия и

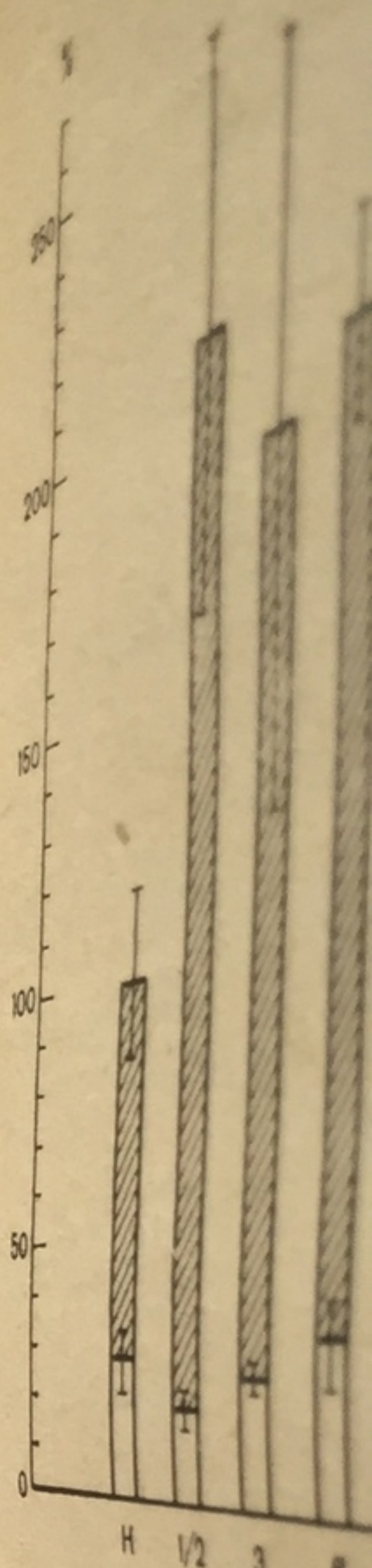


Рис. 24. Влияние аминокислот на наступление и длительность мексалам-наркоза. К — мексалам 175 мг/кг (контроль). По оси ординат — продолжительность сна (по отношению к контролю).

ческим превращением в организме. В этих экспериментах и на рис. 24 следует, что действие АОУК и ГАОМК сохраняется в течение длительного времени. Влияние ГАМК на эффект мексалам-наркоза усиливается с увеличением дозы ГАМК. Установлено, что оба аминокислоты вызывают амплитуду ритма. В меньших дозах ГАМК лишь незначительно усиливают влияние мексалама. ГАМК 40—50 мг/кг после введения соответствует предостан-



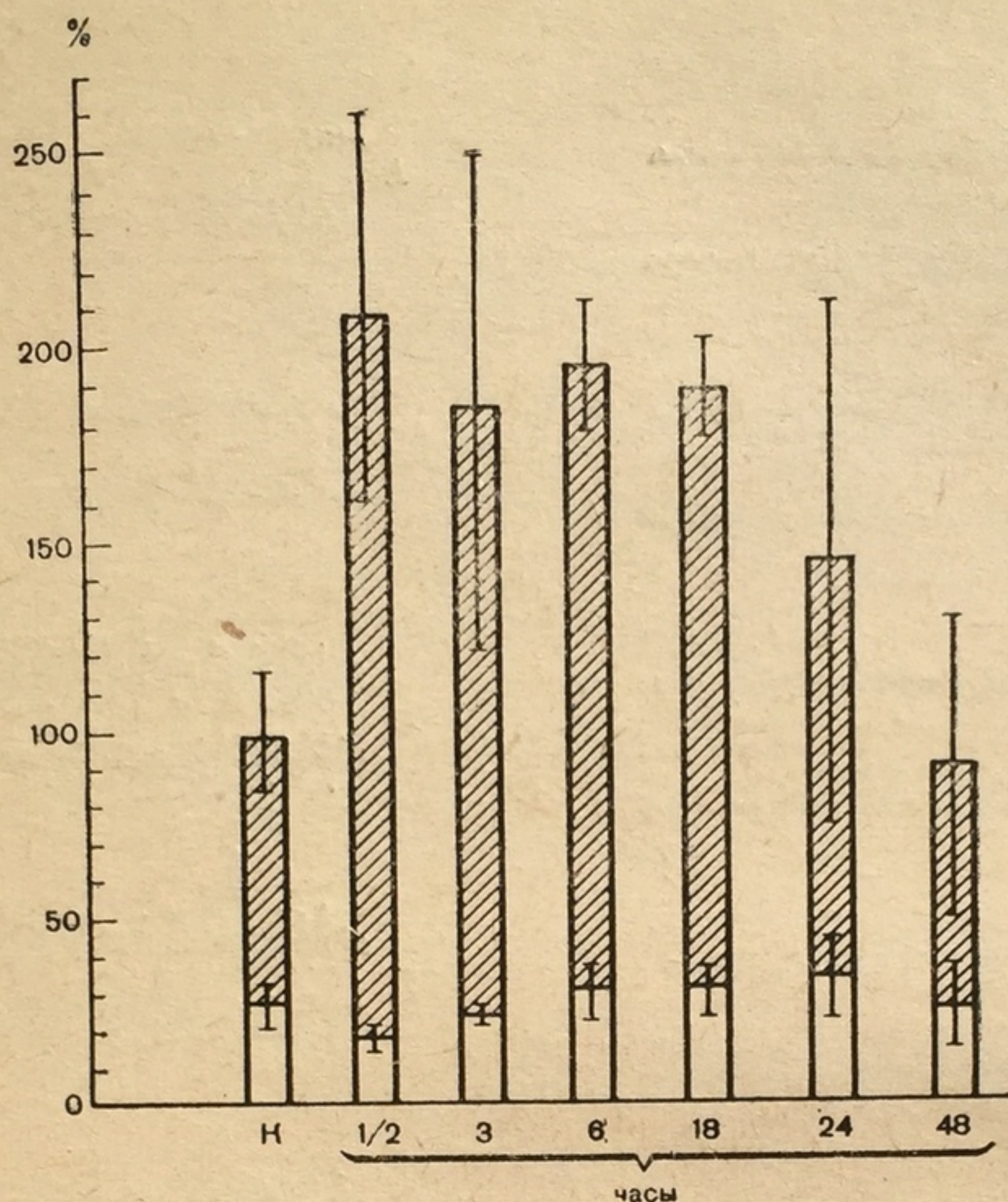


Рис. 24. Влияние аминоксипропановой кислоты (20 мг/кг) на сроки наступления и длительность мединалового сна у белых мышей. Н — мединал 175 мг/кг (контроль). По оси абсцисс — интервал между введением аминоксипропановой кислоты и мединала, по оси ординат — продолжительность сна (по отношению к контролю).

ческим превращениям в организме (Mark, 1963). Результаты этих экспериментов иллюстрируются рис. 24. Из рис. 24 следует, что действие АОУК увеличивает продолжительность сна, вызванного мединалом, причем этот эффект сохраняется в течение длительного времени. Аналогичным действием обладает ГАМК. Результаты опытов с мединалом позволяют считать, что потенцирующий эффект аминоксипропановых кислот обусловлен их нейротропными свойствами.

Установлено, что оба аминоксисоединения в дозах 30—40 мг/кг и более вызывают на ЭЭГ признаки синхронизации: повышение амплитуды и замедление доминирующего ритма. В меньших дозах, при которых собственно синхронизирующий эффект отсутствует, оба вещества усиливают влияние ГАМК на ЭЭГ. Так, в дозе 20 мг/кг ГАМК лишь незначительно синхронизирует ЭЭГ через 40—50 мин после введения препарата (рис. 25, I, Г). Это соответствует представлению о низкой проницаемости



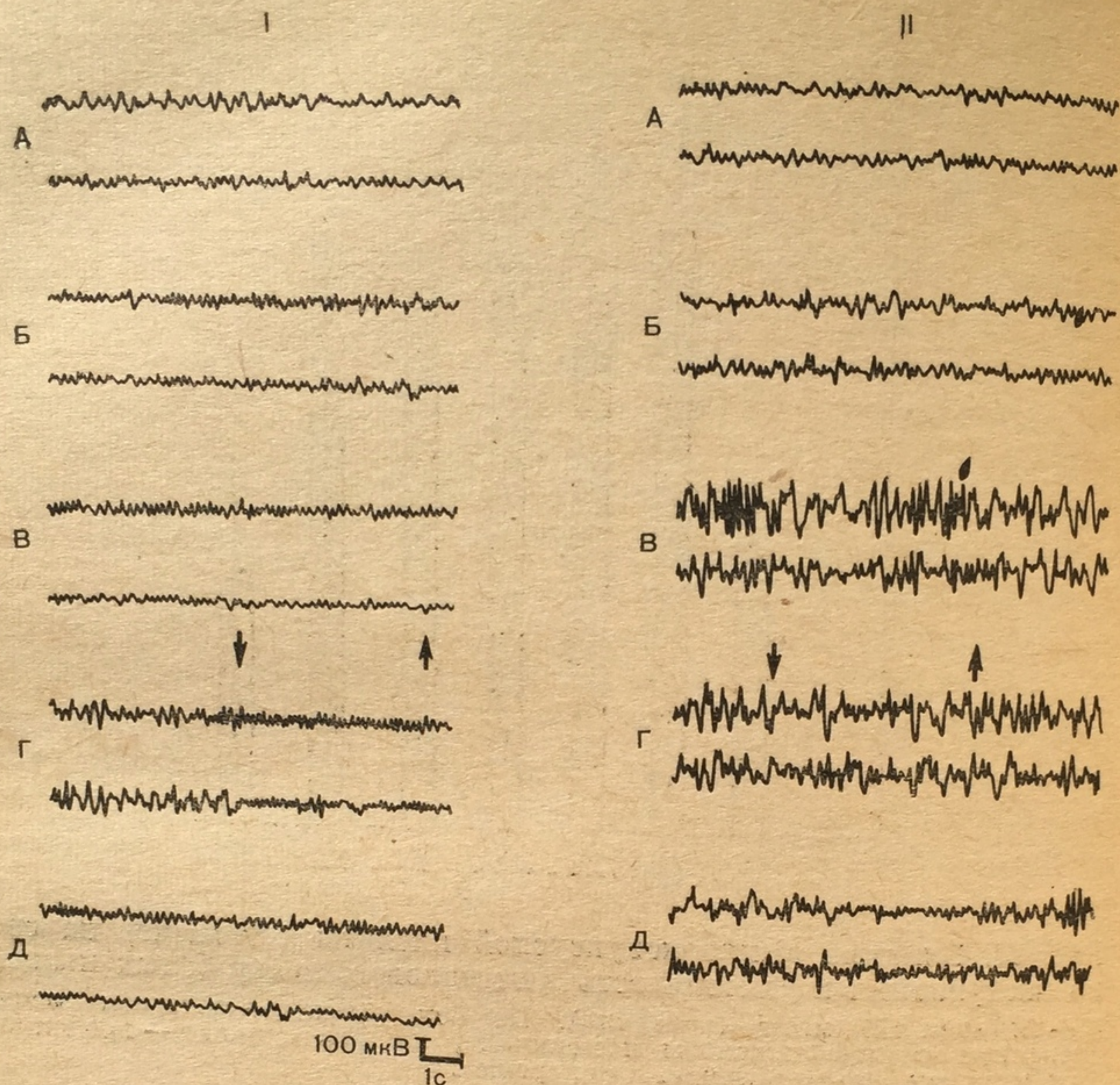


Рис. 25. Потенцирующее влияние  $\gamma$ -аминооксимасляной кислоты в отношении ЭЭГ-эффекта ГАМК.

I — контроль (А); 10 мин (Б), 20 мин (В), 55 мин (Г) и 120 мин (Д) после введения ГАМК в дозе 20 мг/кг в вену (кролик). II — контроль (А); 30 мин после введения ГАМК в дозе 20 мг/кг в вену (Б); 7 мин (В), 50 мин (Г) и 120 мин (Д) после введения ГАМК в дозе 20 мг/кг в вену. Стрелками обозначены начало и конец звукового раздражения.

гемато-энцефалического барьера для ГАМК. В опытах, где ГАМК вводили на фоне аминокислоты (рис. 25, II, Б), замедление доминирующих ЭЭГ-ритмов и повышение их амплитуды наступало значительно быстрее (рис. 25, II, В). Синхронизация ЭЭГ была настолько выраженной, что сопровождалась блокадой реакции пробуждения на звук.

Предположение о том, что судорожное действие гидразидов связано с понижением уровня ГАМК, послужило основанием для специального изучения влияния аминокислот на судороги, вызванные семикарбазидом (200 мг/кг). Как видно из табл. 15, аминокислоты сни-

зависит частоту возникновения судорог от исходной частоты, вызванной семикарбазидом. ЭЭГ-эффект не наблюдается при дозах ГАМК, вызванных частотой судорог, которая возрастает, что, возможно, связано с судорожного действия самой аминокислоты. В опытах, вызванных коразолом (25 мг/кг подкожно), ГАМК проявляет частично судорожного действия (25 мг/кг подкожно) и ГАМК вводили за 1 ч до вещества — внутривенно.

Таблица 15

Влияние аминокислот на судороги семикарбазидом

Семикарбазид		АОУК + семикарбазид		
тоническая эпилепсия, %	летальность, %	доза, мг/кг	тоническая эпилепсия, %	летальность, %
94	72	12,5	80	80
—	—	25	62	80
—	—	37,5	50	75
—	—	50	50	50
—	—	62,5	30	50
—	—	—	—	30

Из данных табл. 15 следует, что проявляют выраженную нейротропность. Сопоставление данных, полученных в опытах, с одной стороны, и с другой — позволяет предположить, что в механизме действия ГАМК на ЭЭГ, ослабляющее влияние ГАМК на ЭЭГ, участвуют аминокислоты, обладающие нейротропным действием. Сопоставление данных, полученных в опытах, с одной стороны, и с другой — позволяет предположить, что в механизме действия ГАМК на ЭЭГ, ослабляющее влияние ГАМК на ЭЭГ, участвуют аминокислоты, обладающие нейротропным действием. Сопоставление данных, полученных в опытах, с одной стороны, и с другой — позволяет предположить, что в механизме действия ГАМК на ЭЭГ, ослабляющее влияние ГАМК на ЭЭГ, участвуют аминокислоты, обладающие нейротропным действием.



жают частоту возникновения судорог и число смертельных исходов, вызванных семикарбазидом, однако полного защитного эффекта не наблюдалось. При действии большой дозы ГАОМК частота судорог и смертность мышей вновь возрастали, что, возможно, связано с проявлением судорожного действия самой аминокислоты. При судорогах, вызванных коразолом (100 мг/кг подкожно), стрихнином (2,5 мг/кг подкожно) и никотином (0,5 мг/кг в вену), ГАОМК проявляет частичный защитный эффект. АОУК и ГАОМК вводили за 1 ч до семикарбазида, все вещества — внутрибрюшинно.

Т а б л и ц а 15

Влияние аминокислот на судорожное действие семикарбазида

Семикарбазид		АОУК + семикарбазид			ГАОМК + семикарбазид		
тоническая экстензия, %	летальность, %	доза, мг/кг	тоническая экстензия, %	летальность, %	доза, мг/кг	тоническая экстензия, %	летальность, %
94	72	12,5	80	80	37,5	80	80
—	—	25	62	75	50	38	50
—	—	37,5	50	50	62,5	50	70
—	—	50	50	50	75	29	57
—	—	62,5	30	30	87,5	90	80

Из данных табл. 15 следует, что АОУК и ГАОМК проявляют выраженную нейротропную активность: потенцируют эффекты наркотических веществ разного типа, обладают синхронизирующим эффектом и усиливают влияние ГАМК на ЭЭГ, ослабляют судороги, вызванные семикарбазидом.

Сопоставление данных, полученных в опытах с тиопентал-натрием, с одной стороны, и мексидалом, с другой, позволяет предполагать, что в механизме потенцирующего эффекта аминокислот могут играть роль два компонента: не прямой, обусловленный угнетением ферментов печени, инактивирующих барбитураты, и собственно нейротропный. Наличие непрямого действия подтверждается большей степенью пролонгирования наркотического эффекта тиопентал-натрия по сравнению с таковыми у мексидала, а также усилением судорожного эффекта бемегида, введенного внутрибрюшинно. Пролонгирование



наркотического эффекта мексала, который выделяется из организма неизмененным, свидетельствует о наличии также центрального компонента потенцирования. Последний может быть связан с повышением уровня ГАМК, наступающим после введения АОУК и, возможно, его аналога ГАОМК. В пользу такого предположения свидетельствуют данные об углублении нембуталового сна при введении ГАМК (Н. В. Ускова, 1967).

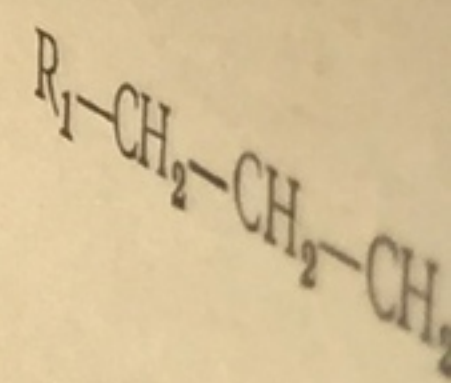
Усиление аминокислотами синхронизирующих эффектов ГАМК в отношении ЭЭГ также согласуется с представлением о роли накопления ГАМК в происхождении описанных эффектов. Можно допустить, как это делает Van Gelder (1965) в отношении АОУК, что угнетение активности трансаминазы способствует увеличению проницаемости гемато-энцефалического барьера для ГАМК. Другим указанием на роль ГАМК в происхождении центрального эффекта аминокислот может служить их способность подавлять вызываемые семикарбазидом судороги, обусловленные снижением уровня ГАМК в мозге. Однако этому предположению противоречит отсутствие параллелизма между наблюдавшейся нами динамикой нейротропных эффектов этих соединений и повышением уровня ГАМК, описанным Kuriyama с соавторами (1966). Вопрос о связи нейротропной активности изучавшихся аминокислот с повышением содержания ГАМК в мозге еще не выяснен и требует дальнейшего изучения.

Одна из возможностей синтеза нейротропных веществ на основе структурного сходства с молекулой ГАМК заключается в таких модификациях ее молекулы, которые, повышая липофильность, способствовали бы лучшему проникновению таких соединений в мозг. С целью получения липофильных производных ГАМК в Институте фармакологии АМН СССР Т. В. Протопопова и Н. М. Цыбина синтезировали цетиловый эфир ГАМК (ЦЭГАМК), оказавшийся активным нейротропным соединением (Р. У. Островская и др., 1972). Уже в дозе 4 мг/кг ЦЭГАМК проявляет отчетливый нейротропный эффект, подавляя ориентировочную активность мышей (опыты с наклонной сеткой). ГАМК даже в дозе, равной 3 г/кг, не оказывает заметного влияния. В дозах 5—10 мг/кг ЦЭГАМК увеличивает продолжительность наркотического эффекта барбитуратов — тиопентал-натрия, мексала и гексена.

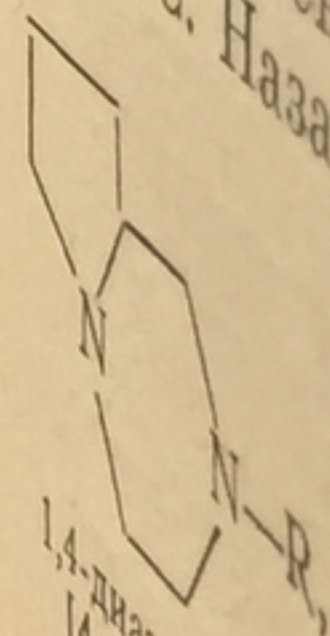
Характерные изменения в  
лених волн, повышения  
ритма возникают под влиянием  
нов и кошек. ЦЭГАМК облада  
твояет вызывать судорожные  
изда.  
Таким образом, этерифика  
ком цетилового спирта, об  
свойствами, влечет за собой  
тропного эффекта, который по  
вает транквилизирующий эффект

Нейротропная активнос  
дизабитических прои

В основу дальнейших поис  
соединений были положены за  
ные ранее, а именно — предст  
активности соединений типа  
с веществами, несущими карбо  
милы II и III). Представляло  
соединения с общей формуло  
получены в результате введен  
рофенона различных заместит  
содержащей части ( $R_1$ ), так и  
кольца:



В качестве аминосодержащих  
интерес диазобитических  
XVII), способ получения кото  
кошеров, Л. С. Назарова и др.



Сведения о фарма  
бутирофенона,

(XVI)

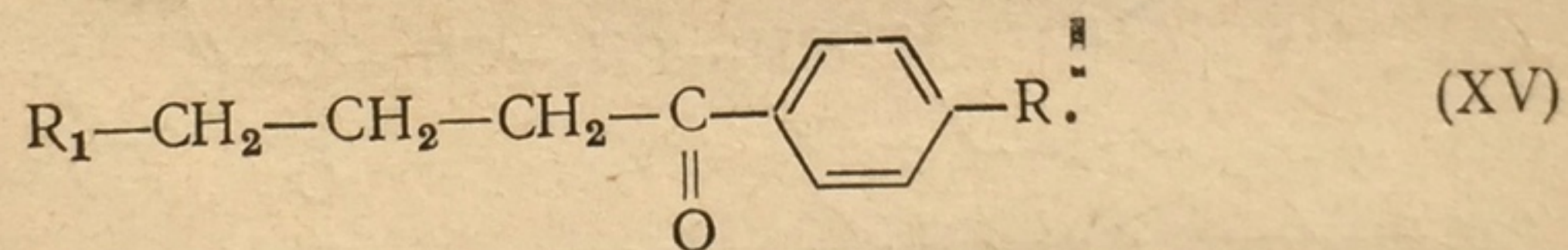


Характерные изменения в виде увеличения числа медленных волн, повышения амплитуды доминирующего ритма возникают под влиянием ЦЭГАМК на ЭЭГ кроликов и кошек. ЦЭГАМК обладает также способностью противодействовать судорожному эффекту тиосемикарбазида.

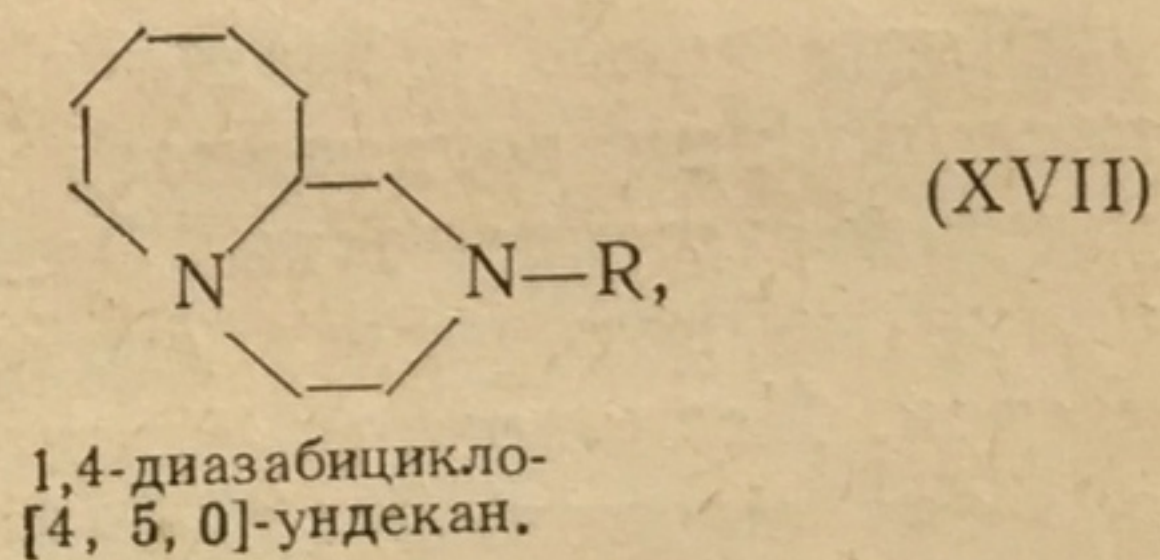
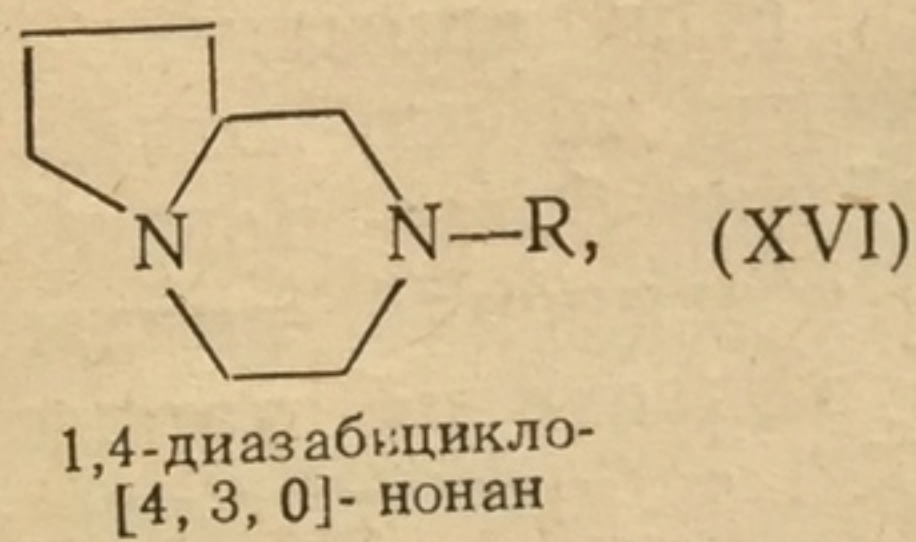
Таким образом, этерификация молекулы ГАМК остатком цетилового спирта, обладающего липофильными свойствами, влечет за собой резкое возрастание нейротропного эффекта, который по своему характеру напоминает транквилизирующий эффект бензодиазепинов.

### Нейротропная активность в ряду некоторых диазабициклических производных бутирофенона

В основу дальнейших поисков новых нейротропных соединений были положены закономерности, установленные ранее, а именно — представление о более высокой активности соединений типа бутирофенона по сравнению с веществами, несущими карбоксильную группу (см. формулы II и III). Представлялось целесообразным изучить соединения с общей формулой XV, которые могут быть получены в результате введения в молекулу  $\gamma$ -аминобутирофенона различных заместителей как в качестве аминоксодержащей части ( $R_1$ ), так и в п-положение фенильного кольца:



В качестве аминоксодержащего остатка представляли интерес диазабициклические системы (формулы XVI, XVII), способ получения которых разработали А. М. Лихошерстов, Л. С. Назарова и А. П. Сколдинов (1970):

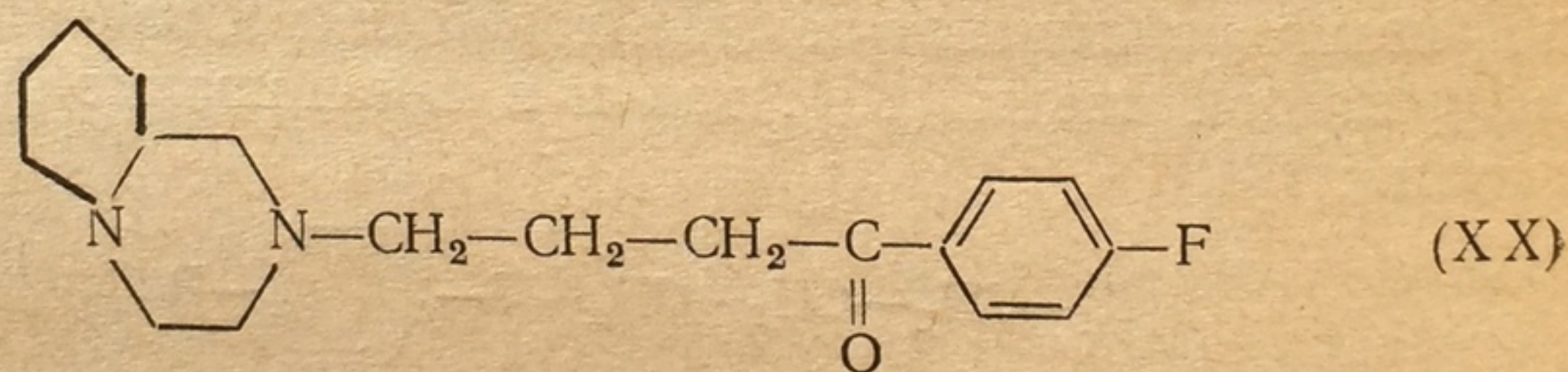
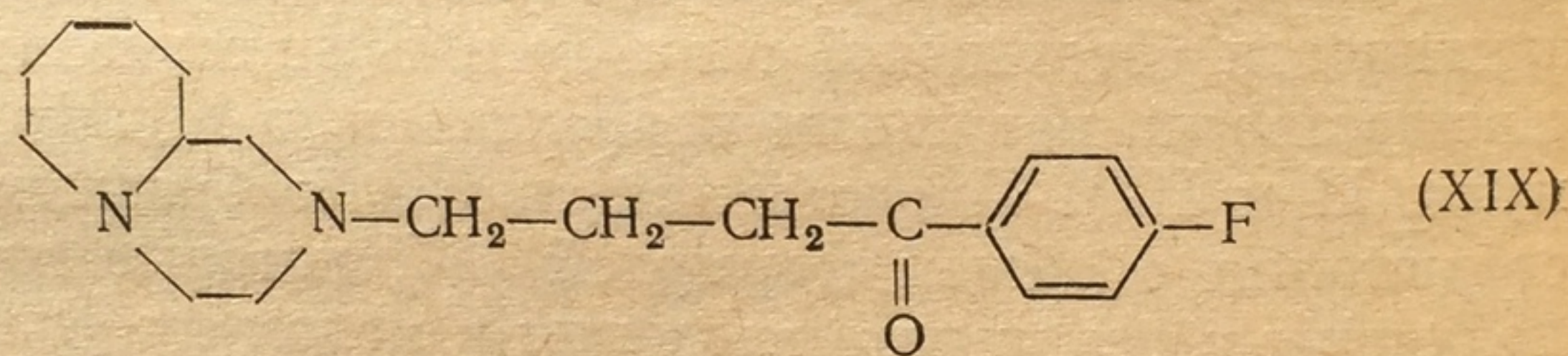
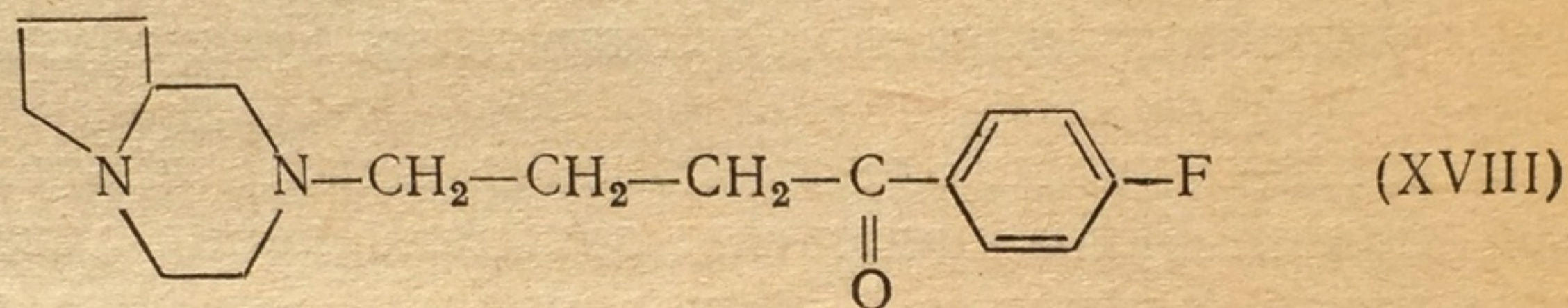


Сведений о фармакологических свойствах производных бутирофенона, содержащих диазабициклические остатки,



в литературе мы не нашли, за исключением одного краткого упоминания о возможной нейротропной активности подобных соединений (Freed, 1965). В работах Б. А. Медведева и Е. С. Никитской (1970), Б. А. Медведева и М. Д. Машковского (1972) приводятся данные о нейротропных свойствах фенотиазиновых производных 3,9-дизабипило-[3,3,1]-нонана.

Первоначально были синтезированы (А. Л. Лихошерстов, Л. С. Назарова, А. П. Сколдинов) 3 производных п-фторбутирофенона (формулы XVIII, XIX и XX), содержащие в качестве  $\gamma$ -азотсодержащего заместителя, соответственно 1,4-дизабипило-[4,3,0]-нонан, 1,4-дизабипило-[4,5,0]-ундекан и 1,4-дизабипило-[4,4,0]-декан:



Изучение фармакологических свойств этих соединений показало, что все они проявляют выраженный нейротропный эффект депримирующего типа: вызывают заметное успокоение мышей, снижение их ориентировочной активности, появление симптомов катаlepsии, т. е. двигательной заторможенности с сохранением неестественной неудобной позы. Обращала на себя внимание быстрота наступления седативного эффекта и его относительная непродолжительность. Дальнейшее более подробное изучение нейротропных свойств соединений включало ряд тестов. Исследовали влияние веществ на наркотический эффект тиопентал-натрия, СДА и двигательное возбуждение, вызываемое фенамином.

Тиопентал-натрий использовали в двух вариантах опытов: в подпороговой дозе 12 мг/кг внутривенно для выявления «потенци-



крат-  
вности  
А. Мед-  
ева и  
нейро-  
3,9-ди-  
хошер-  
водных  
содер-  
т, соот-  
забаци-  
-декан:

рующего» действия препаратов и в дозе 30 мг/кг внутривенно, вызывающей у всех мышей боковое положение продолжительностью 3—4 мин, т. е. такой эффект, который удобен для выявления «продолжительного» действия препаратов. Для суждения о продолжительности действия исследуемых веществ тиопентал-натрий вводили через 10, 30, 60, 90 и 120 мин после внутрибрюшинной инъекции препаратов.

(XVIII)

Результаты опытов (рис. 26) показывают, что оба соединения способны увеличивать продолжительность бокового положения мышей после введения им тиопентал-натрия, причем более активным соединением является производное диазабициклононана (см. формулу XVIII), эффект которого отчетливо проявляется уже при дозе 5 мг/кг и значительно усиливается с увеличением дозы до 10—20 мг/кг. Производное формулы XIX оказывается эффективным по этому тесту лишь в дозе 20 мг/кг. Продолжительность действия обоих соединений приблизительно одинакова. Эффект диазабициклических соединений развивается очень быстро, достигая максимума к 10-й минуте после их введения (см. рис. 9). Уже через 30 мин эффект оказывается сниженным (у соединения XIX это выражено в меньшей степени), а через 60 мин резко ослабленным. Тиопентал-натрий, введенный мышам через 90 мин после соединения XVIII или через 120 мин после соединения XIX, вызывает наркотический сон, по продолжительности не отличавшийся от контроля.

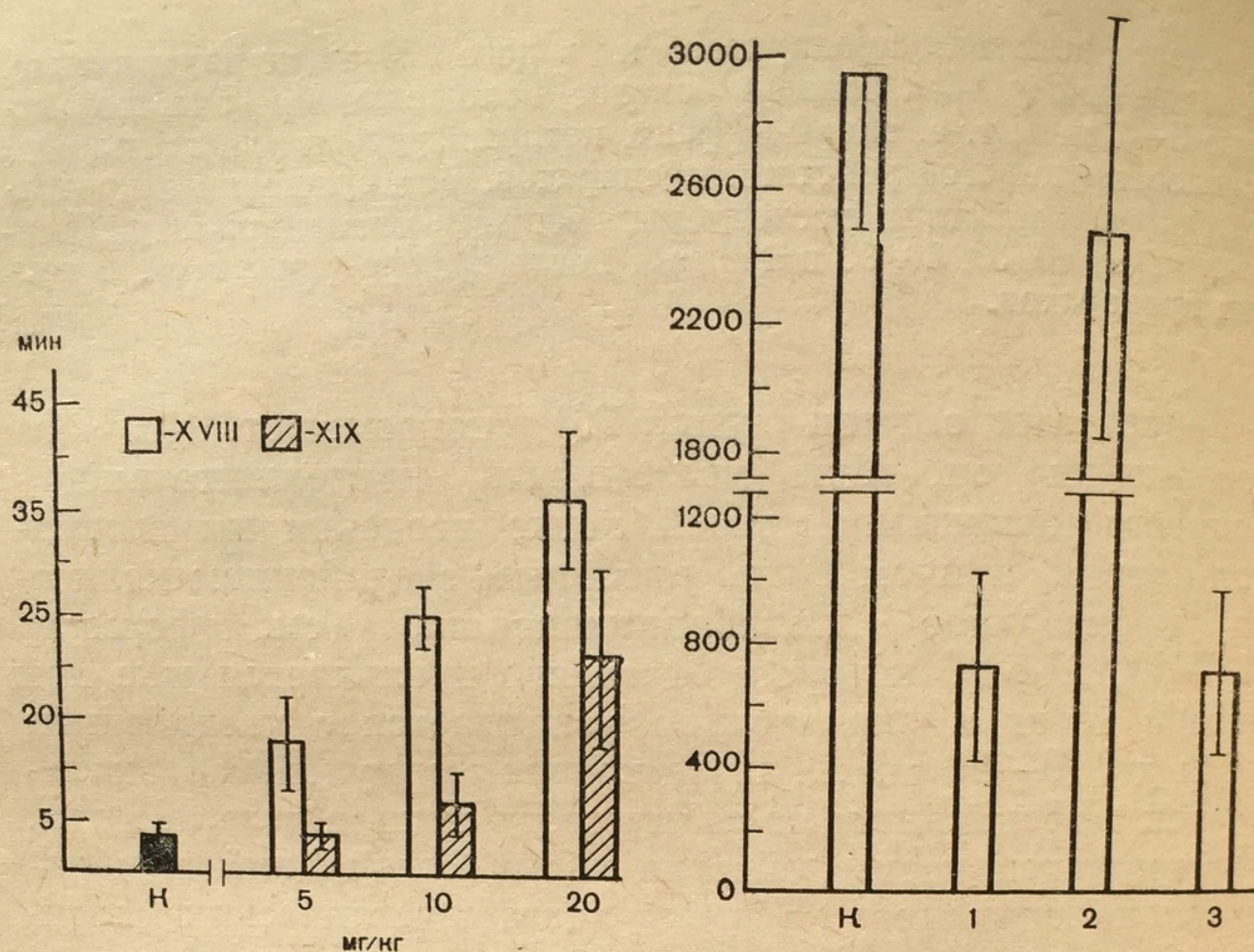
(XIX)

Таким образом, «утяжеление» аминосодержащей части молекулы диазабициклических производных бутирофенона приводит к снижению активности и некоторому увеличению продолжительности эффекта препарата. Отмеченная закономерность подтвердилась в опытах с ФГА.

(XX)

Опыты проводили по схеме, описанной в главе 3. Фенамин в дозе 10 мг/кг вызывает у мышей резкое моторное возбуждение, проявляющееся 8—10-кратным возрастанием величины двигательной активности. Диазабициклические производные, введенные за 15 мин до фенамина, значительно уменьшают интенсивность феномена гипер-активности. Соединение XVIII в дозе 10 мг/кг снижает величину ФГА на 75%, его «утяжеленный» аналог вызывает подобный эффект в дозе 20 мг/кг (эффект меньшей дозы был статистически незначимым) (рис. 27). Итак, результаты экспериментов с ФГА подтвердили установ-





26

27

**Рис. 26.** Влияние диазабициклопроизводных п-фторбутирофенона на продолжительность наркотического эффекта тиопентал-натрия. К — 30 мг/кг тиопентал-натрия (контроль). По оси абсцисс — дозы соединений XVIII и XIX, по оси ординат — продолжительность сна мышей.

**Рис. 27.** Влияние диазабициклических производных бутирофенона на ФГА мышей (регистрация ФГА в течение 1 ч).

К — фенамин 10 мг/кг (контроль); 1 — соединение XVIII+фенамин (10 мг/кг); 2 — соединение XIX+фенамин (10 мг/кг); 3 — соединение XIX+фенамин (20 мг/кг). По оси ординат — величина двигательной активности (число пробежек за 1 ч).

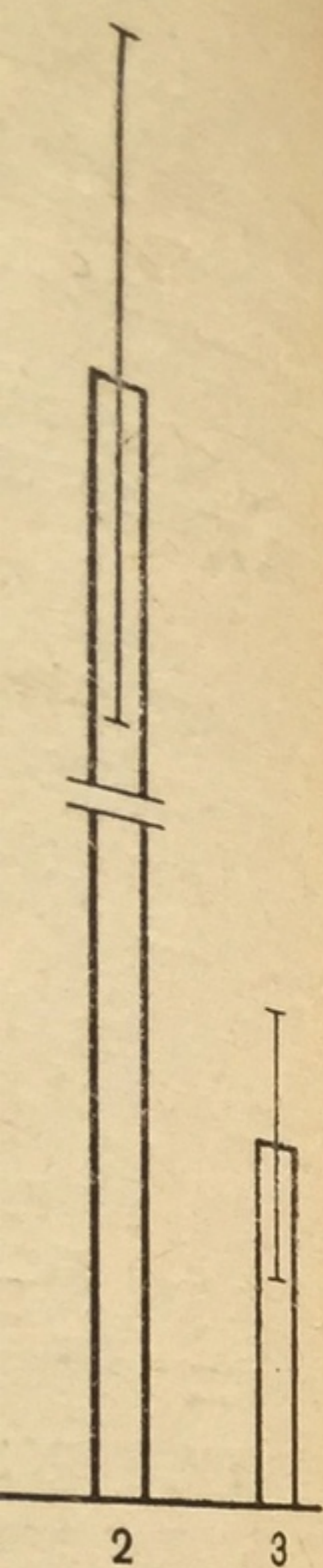
ленное ранее соотношение активности соединений XIX и XVIII, равное 1:2.

Принимая во внимание короткую продолжительность эффекта соединения XVIII, было решено уточнить, как развивается антагонизм препарата с фенамином в течение первых 15 мин регистрации двигательной активности, т. е. через 30 мин после введения соединений XVIII. Оказалось, что предупреждение ФГА в первые 15 мин было значительно более полным, чем в опыте с часовым интервалом регистрации. При кратковременной регистрации соединение XVIII блокировало стимулирующий эффект фенамина: в дозе 5 мг/кг на 85%, а в дозе 10 мг/кг на 93%. Эти данные подтвердили кратковременность эффекта вещества XVIII.

**Рис. 28.** Влияние соединений на наркотизированного кролика. А — ЭЭГ сенсомоторной и зрительной коры (1 мг/кг в вену), Б — ЭЭГ сенсомоторной и зрительной коры после введения соединения XIX (1 мг/кг в вену).

В последующих экспериментах вызывающих у животных более выраженный антифенामीновый эффект, влияющий на возбудимость, вызывающий нарушения в ЦНС. На основании данных можно предположить, что соединения XIX по спектру нейротропности относятся к ряду. Как видно





рбутирофенона  
ентал-натрия.  
с — дозы соеди-  
сна мышей.  
бутирофенона

XVIII+фенамин  
единение XIX+  
ной активности

ений XIX и

жительность  
очнить, как  
ном в тече-  
ой активно-  
ений XVIII.  
ые 15 мин  
е с часовым  
ой регистра-  
мулирующий  
а в дозе  
ратковремен-

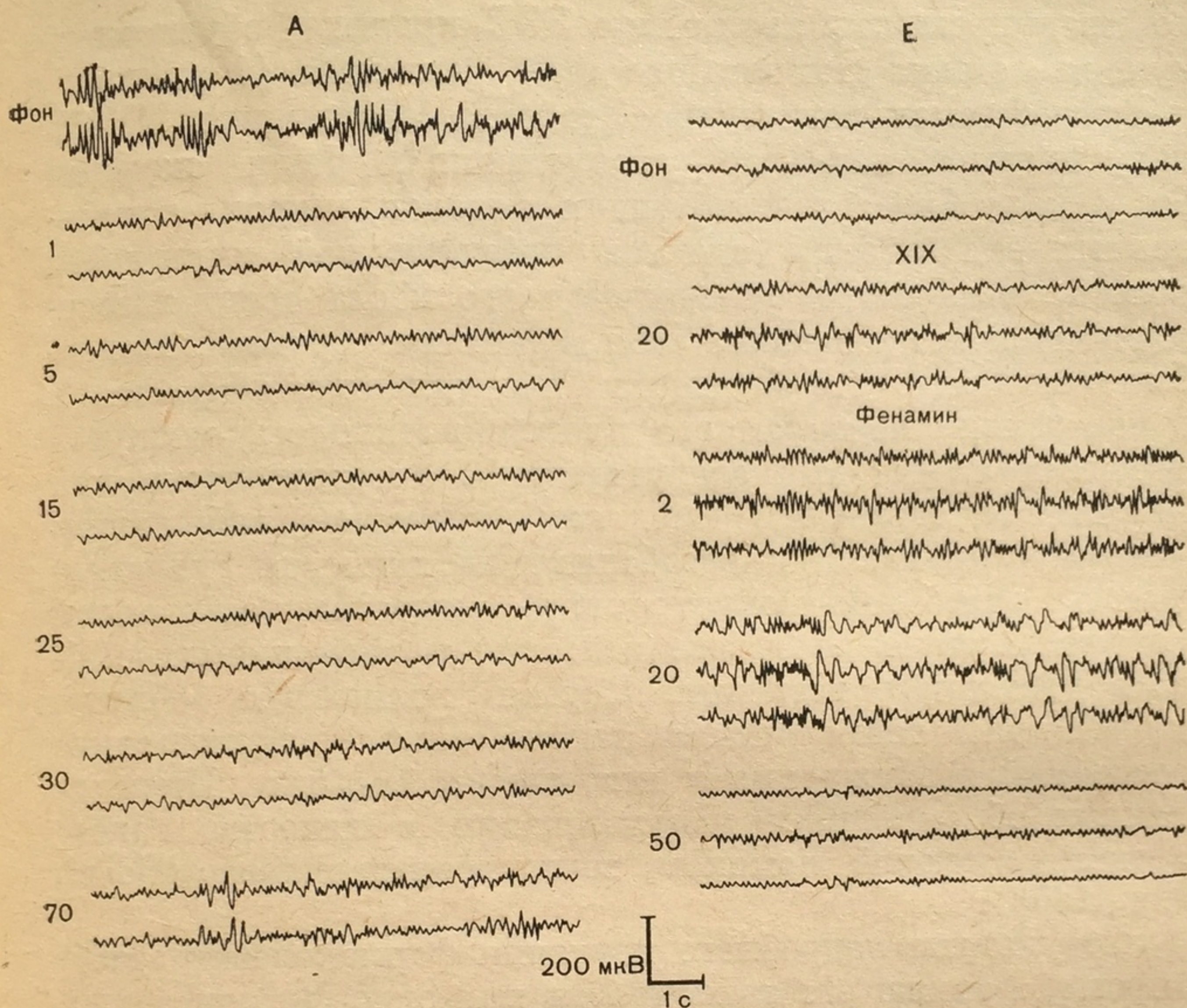


Рис. 28. Влияние соединения XIX на фенаминовую активацию ЭЭГ ненаркотизированного кролика.

А — ЭЭГ сенсомоторной и зрительной коры до и после введения фенамина (1 мг/кг в вену), Б — ЭЭГ сенсомоторной, теменной и зрительной коры после введения соединения XIX (10 мг/кг в вену) и через 20 мин после введения фенамина (1 мг/кг в вену). Цифры слева — время (мин) после введения вещества.

В последующих экспериментах установлено, что препараты вызывают у животных каталепсию, подавляют СДА, причем в дозах, более высоких, чем те, при которых проявляется антифенаминовый эффект, оказывают синхронизирующее влияние на ЭЭГ, подавляют реакцию «пробуждения», вызванную звуком, тормозят условные оборонительные рефлексy, снижают суммационную способность ЦНС. На основании совокупности полученных данных можно предположить, что соединения XVIII и XIX по спектру нейротропной активности близки к нейрорептикам, в частности к представителям бутирофенонового ряда. Как видно из рис. 28, соединение XIX способ-



но предупреждать активацию ЭЭГ кролика, обусловленную введением стандартной дозы фенамина (1 мг/кг).

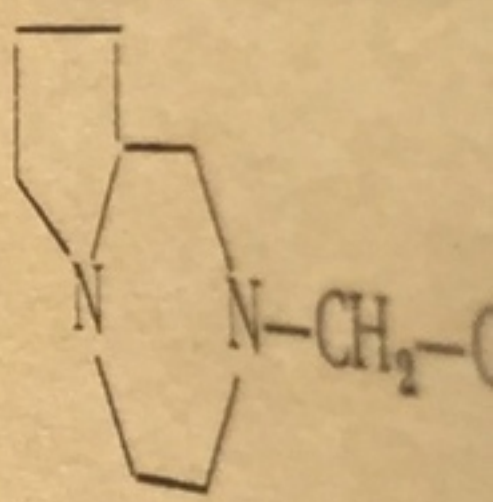
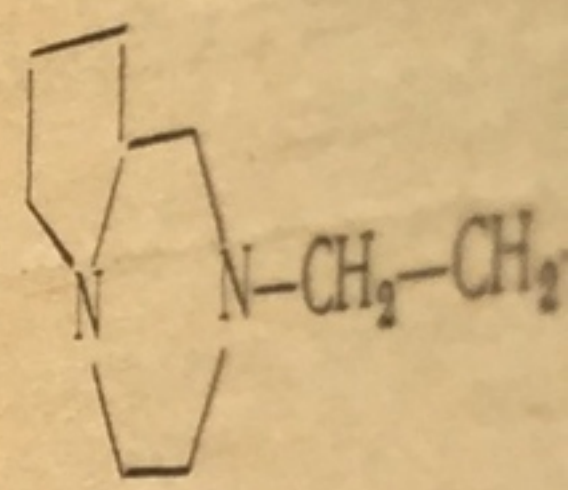
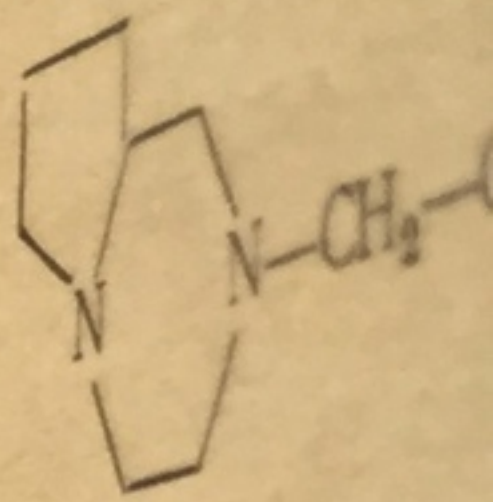
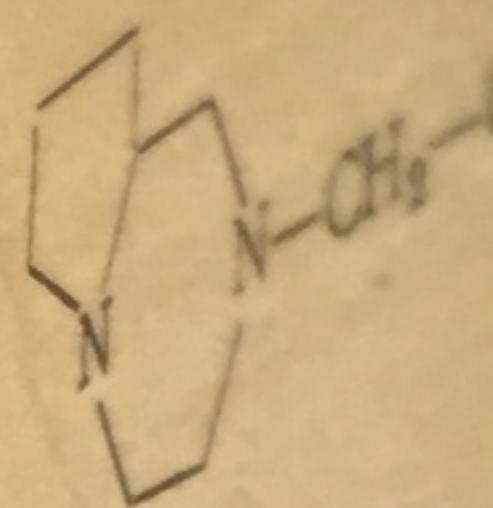
Нейрофармакологические свойства соединения XVIII, получившего название азабутирона<sup>1</sup>, были изучены более подробно с привлечением методов, широко используемых для оценки спектра нейротропной активности нового препарата и определения его места среди известных зарекомендовавших себя в клинике средств. Можно было ожидать, что быстрота наступления эффекта и относительно короткая его продолжительность окажутся ценными свойствами азабутирона в анестезиологии при нейролептанальгезии, где, как известно, важнейшим условием проявления обезболивания является «управляемость» эффектом нейротропного вещества, основанная на кратковременности его действия и возможности дробного повторного введения. Другая возможная область применения нейролептика такого типа — купирование состояний возбуждения у психически больных. Имеются данные об успешном использовании в качестве такого средства «скорой помощи» дегидробензперидола (Bobon e. a., 1968).

Результаты подробного изучения фармакологии азабутирона, а также его токсичности при однократном и длительном применении на разных видах экспериментальных животных изложены в главе 5.

Следующим этапом исследования явилось изучение закономерностей, определяющих зависимость нейротропной активности диазабициклических производных бутирофенона от характера заместителя в п-положении фенильного кольца.

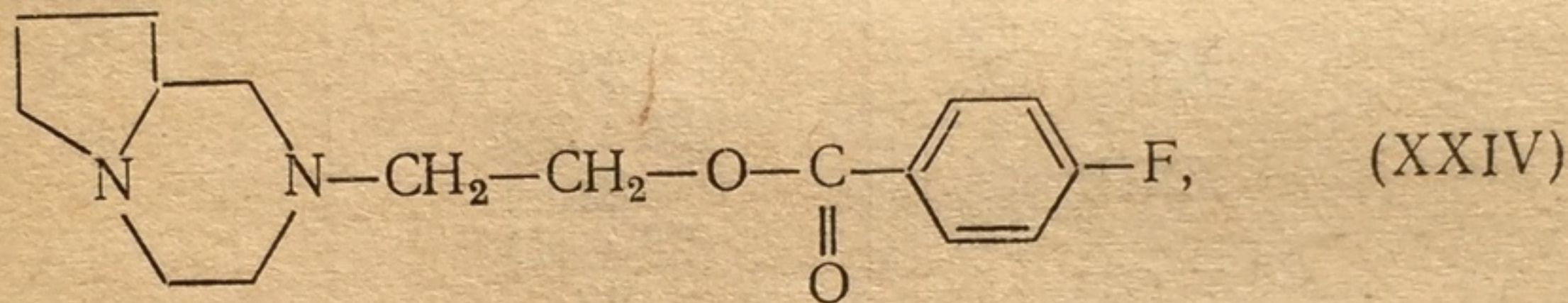
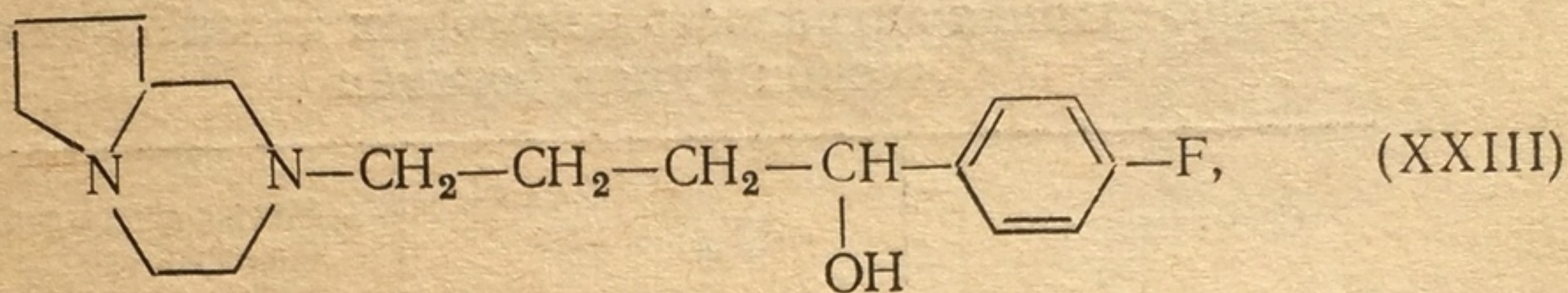
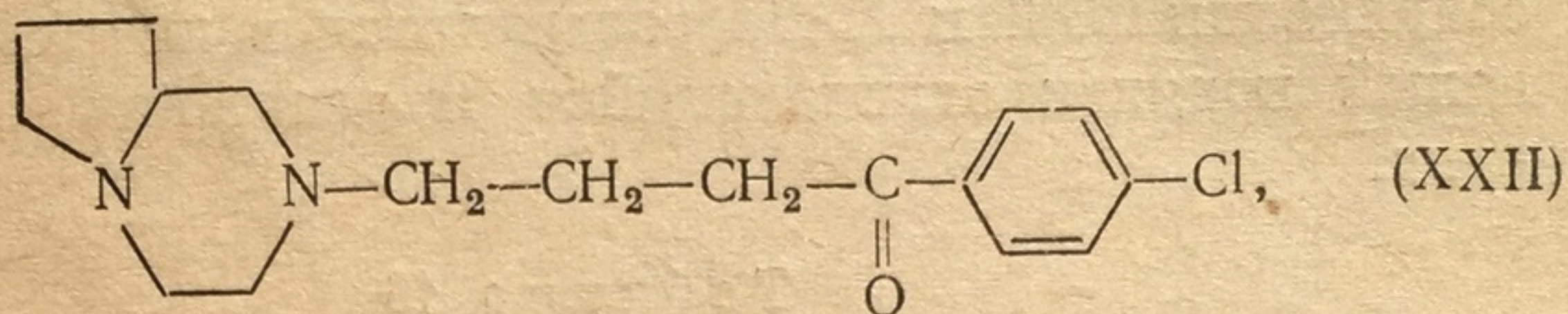
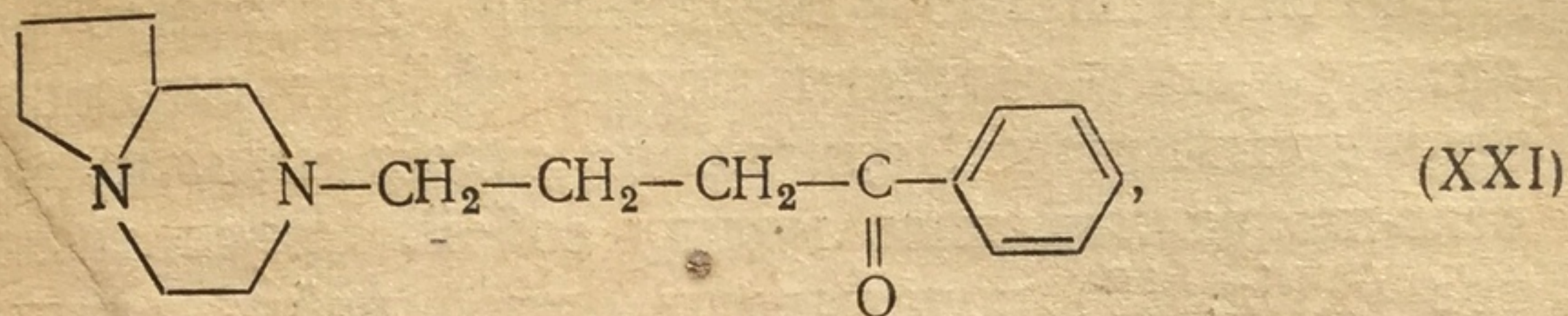
**Значение заместителя в п-положении фенильного радикала.** Первые фармакологически активные производные этого ряда имели в качестве заместителя в п-положении фенильного кольца атом фтора, т. е. были производными п-фторбутирофенона (Janssen, 1961). В связи с этим представлялось интересным выяснить, в какой мере активность соединений такого типа определяется подобной структурной особенностью. А. М. Лихошерстов, Л. С. Назарова и А. П. Сколдинов синтезировали следующие соединения (XXI—XXIV), которые можно рассматривать как аналоги азабутирона (см. формулу XVIII).

<sup>1</sup> Международное непатентованное название — азабуперон.



Соединения XXI—XXIV б  
гидратов, хорошо раствори  
ным представлялось выясни  
а) в какой мере нейрот  
XXI, XXII, XVIII зависит  
ствия как в случае соедин  
фенильного кольца;  
б) как меняется нейрот  
при изменении заместител  
к хлору и затем к фтору;  
в) как отражается на с  
частичное восстановление  
нение XXIII);  
г) изменяется ли актив  
метиленовых звеньев в мо  
родный мостик (соединени  
Для оценки нейротропной  
тест потенцирования наркот  
тиопентал-натрия. Это давало  
ваемых соединений и тем самы  
относительной активности  
ческих своей активностью  
(J.D. 50). Те и другие  
и у иноксона.





Соединения XXI—XXIV были получены в виде дихлоргидратов, хорошо растворимых в воде. Наиболее интересным представлялось выяснить следующее:

а) в какой мере нейротропная активность соединений XXI, XXII, XVIII зависит от заместителя (или его отсутствия как в случае соединения XXI) в п-положении фенильного кольца;

б) как меняется нейротропная активность соединений при изменении заместителя в п-положении от водорода к хлору и затем к фтору;

в) как отражается на фармакологической активности частичное восстановление карбонильной группы (соединение XXIII);

г) изменяется ли активность при замене одного из метиленовых звеньев в молекуле бутирофенона на кислородный мостик (соединение XVIII).

Для оценки нейротропной активности веществ использовали тест потенцирования наркотического действия подпороговой дозы тиопентал-натрия. Это давало возможность определить ЭД<sub>50</sub> сравниваемых соединений и тем самым найти количественное выражение относительной активности препаратов. Для характеристики токсических свойств соединений определяли их средние летальные дозы (ЛД<sub>50</sub>). Те и другие величины рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона.



Все испытанные соединения оказались способными потенцировать наркотический эффект подпороговой дозы тиопентал-натрия, однако по своей активности они существенно различались между собой. Результаты этих опытов (табл. 16) показывают, что нейротропный эффект соединений XXI и XXII развивается в диапазоне доз, на целый порядок отличающийся от активных доз азабутирона.

Таблица 16  
Нейротропная активность некоторых диазабициклических бутирофенонов

Соединение	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	Относительная активность
XXI	31 (28÷34)	1
XXII	31 (23÷41)	1
XXIII	23 (16,7÷31,7)	1,35
XXIV	Нет эффекта	—
XVIII	2,6 (1,7÷3,98)	11,9

Отметим, что как незамещенное соединение (формула XXI), так и его хлорсодержащий аналог оказались равными по активности, почти в 12 раз уступая по данному показателю фторсодержащему соединению XVIII. Представлялось интересным сравнить эти аналоги по расположению кривых зависимости доза—эффект. При анализе этих кривых обращает на себя внимание различие в расположении линий, относящихся к незамещенному и хлорсодержащему аналогам (рис. 29). Проверка по критерию параллелизма (метод Литчфилда и Уилкоксона) указывает на то, что кривые параллельны в случае сравнения соединений XVIII и XXII (хлорсодержащий аналог) и не параллельны для веществ XVIII и XXI (незамещенный аналог). Можно предположить, что заместитель в п-положении играет решающую роль в определении характера нейротропного эффекта вещества.

Токсичность всех трех соединений, характеризуемая величинами их ЛД<sub>50</sub>, полученных при однократном

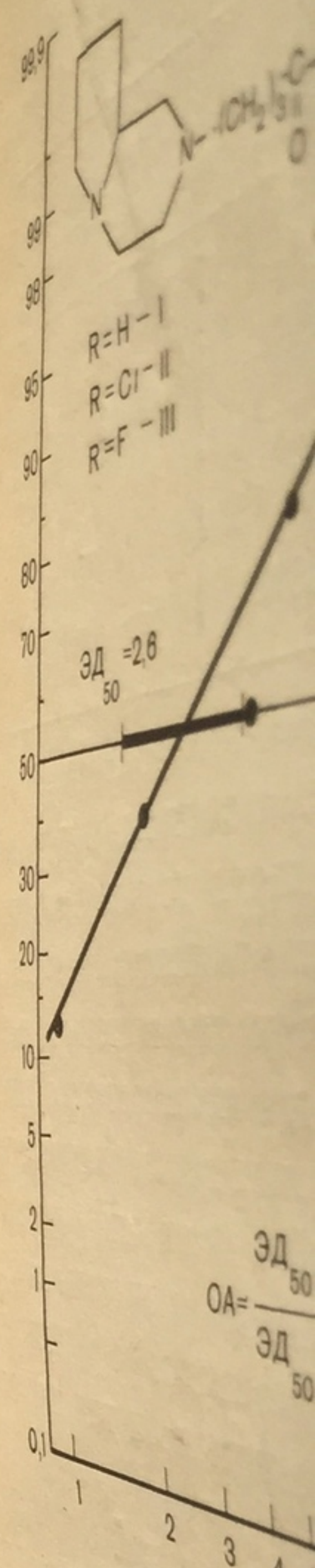


Рис. 29. Зависимость нейротропной активности диазабициклобутирофенона от характера заместителя в п-положении наркотического кольца. Линии доз — дозы веществ (по оси абсцисс) — эффект потенцирования (по оси ординат)

внутрибрюшинном введении (табл. 17). Гибельная доза (ЛД<sub>50</sub>) для всех соединений оказалась одинаковой (табл. 17). Судя из результатов, можно предположить, что токсичность соединений не зависит от характера заместителя в п-положении. Подозревая, что токсичность соединений может зависеть от характера заместителя в п-положении, мы провели сравнительные исследования по определению токсичности соединений XVIII, XXI и XXII. Результаты показали, что токсичность соединений XVIII и XXI оказалась одинаковой, а токсичность соединения XXII оказалась несколько выше. Это указывает на то, что заместитель в п-положении играет решающую роль в определении характера нейротропного эффекта вещества.



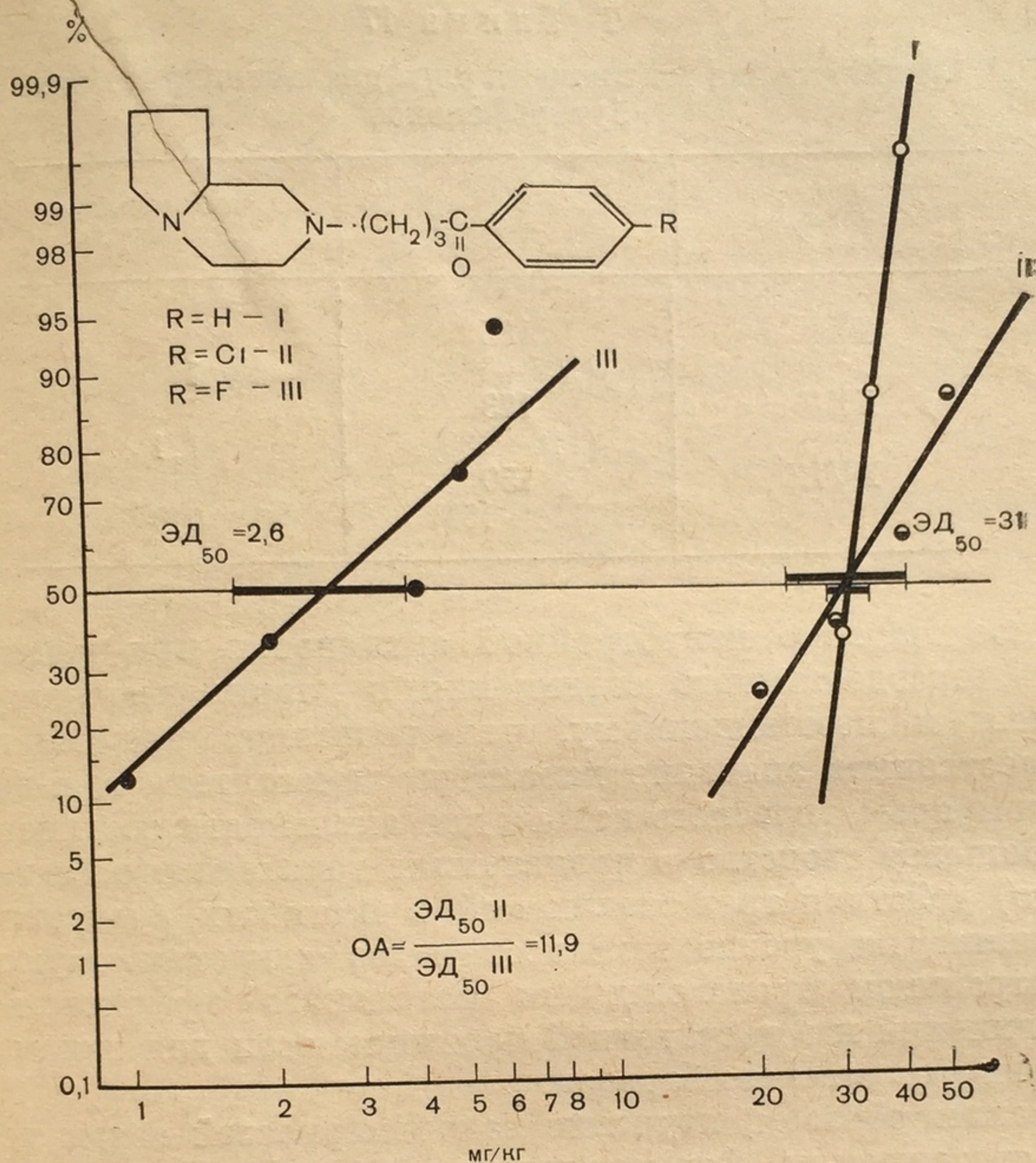


Рис. 29. Зависимость нейротропной активности производных диазабициклобутирофенона от характера заместителя в п-положении фенильного кольца. Линии доза — эффект по тесту потенцирования наркотического действия тиопентал-натрия. По оси абсцисс — дозы веществ (логарифмическая шкала), по оси ординат — эффект потенцирования (пробитная шкала).

внутрибрюшинном введении веществ, приблизительно одинакова (табл. 17). Гибель мышей сопровождается резкими клоническими судорогами, возникающими вскоре после введения больших доз препаратов.

Следует, однако, отметить, что незамещенный аналог оказался наиболее токсичным, фторсодержащий статистически значимо отличался от двух своих аналогов меньшей токсичностью. Подобная закономерность была обнаружена при сравнении аминазина и его несодержащего Cl аналога — пропазина, который оказался менее активным, но более токсичным (Ю. И. Вихляев, 1958). Отмечено



Таблица 17

Сравнительная токсичность ряда диазабициклических  
бутирофенонов

Соединение	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Относительная токсичность
XXI	135 (127÷144)	1
XXII	123 (116÷130)	1,1
XVIII	150 (144÷158)	0,9

резкое падение нейротропной активности при переходе от фторсодержащего соединения к хлорпроизводному и далее к незамещенному, что позволяет предполагать существенное значение характера заместителя в п-положении ароматического кольца для активности соединения.

Большое сходство в проявлениях токсического (летального) действия трех соединений, в частности, судорожные явления на уровне токсических доз свидетельствуют о центральном происхождении летального эффекта всех соединений и о достаточной проницаемости для них гемато-энцефалического барьера.

Таким образом, изучение закономерностей связи между строением и фармакологическим действием в ряду некоторых диазабициклических производных позволило прийти к заключению, что носителем наибольшей нейротропной активности является производное п-фторбутирофенона, имеющее в молекуле в качестве азотсодержащего остатка 1,4-диазабицикло [4, 3, 0]нонан. Это соединение, получившее название азабутирона, было подвергнуто подробному фармакологическому и токсикологическому изучению.

При изучении зависимости  
и фармакологической  
бутирофенонов уста  
п-фторфенил-γ-(1,4-диазабицикл  
пропилкетона, получивший наз  
лов), представляет собой актив  
во, по спектру действия  
нейролептики. Особенностью  
та наступления и относитель  
фармакологического эффекта,  
для предположения о возмож  
качестве одного из compone  
(НЛА).

Термином НЛА принято о  
вания, основанный на совме  
ного нейролептического средс  
добного анальгетика. НЛА в  
го и Mundeleer в 1959 г. С те  
широкое распространение, осо  
вах (Т. М. Дарбинян, 1969; Не  
ет отметить, что идея совме  
венных веществ с целью полу  
глубины и продолжительности  
иуса фармакологу Н. П. Кра  
веществ о том, что при со  
эффекты можно уменьшить  
стеиологии. Уменьшение токсического  
(а при возможности и усиле  
ности веществ, используемых  
в основе НЛА, отличающа  
рованного наркоза, так



## Глава 5

### Фармакология азабутирона

#### Фармакологические аспекты нейролептанальгезии

При изучении зависимости между химическим строением и фармакологической активностью ряда диазабициклических бутирофенонов установлено, что дихлоргидрат п-фторфенил-γ-(1,4-диазабицикло [4, 3, 0] нонанил - 4) - пропилкетона, получивший название азабутирон (орфилон), представляет собой активное нейротропное средство, по спектру действия напоминающее известные нейролептики. Особенностью препарата является быстрота наступления и относительная кратковременность его фармакологического эффекта, что послужило основанием для предположения о возможности его использования в качестве одного из компонентов нейролептанальгезии (НЛА).

Термином НЛА принято обозначать способ обезболивания, основанный на совместном использовании активного нейролептического средства и сильного морфиноподобного анальгетика. НЛА впервые предложили De Castro и Mundeleer в 1959 г. С тех пор этот метод получил широкое распространение, особенно в европейских странах (Т. М. Дарбинян, 1969; Henschel, 1966, и др.). Следует отметить, что идея совместного применения лекарственных веществ с целью получения наркоза достаточной глубины и продолжительности принадлежит выдающемуся фармакологу Н. П. Кравкову (1910). Предположение ученого о том, что при совместном применении двух веществ можно уменьшить их побочные и токсические эффекты явилось важным принципом современной анестезиологии.

Уменьшение токсического эффекта при сохранении (а при возможности и усилении) наркотической активности веществ, используемых для обезболивания, лежит в основе НЛА, отличающейся как от обычного потенцированного наркоза, так и от нейроплегии, предложенной



в начале 50-х годов французскими исследователями (А. Лабори, П. Гюгенар, 1956). При проведении НЛА в чистом виде наркотические вещества (барбитураты, ингаляционные наркотики) не используют, хотя в последнее время все чаще прибегают к применению НЛА совместно с тем или иным наркотическим веществом, например закисью азота. В отличие от нейроплегии, создающей глубокое нейро-вегетативное и гуморальное торможение, НЛА в результате фармакологических особенностей ее компонентов сопровождается лишь легким угнетением вегетативных функций без заметных изменений деятельности сердца, артериального давления, сосудистого тонуса. Реакции на гуморальные агенты, такие, как адреналин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин, изменяются также незначительно, что создает умеренную и в достаточной степени управляемую стабилизацию физиологических функций организма, благоприятную для проведения общего обезболивания.

Два основных лекарственных компонента НЛА — нейролептик и наркотический анальгетик — обеспечивают, с одной стороны, состояние выраженного психомоторного торможения с безразличием к окружающему, но без потери сознания, с другой, — глубокую стадию анальгезии, позволяющую производить некоторые хирургические вмешательства без применения наркотических веществ, т. е. при сохраненном сознании пациента. Основными средствами НЛА в настоящее время являются предложенные Janssen нейролептик дегидробензперидол (дроперидол) и мощный морфиноподобный анальгетик — фентанил.

Дегидробензперидол — производное бутирофенона — близок к галоперидолу, который первоначально использовали при проведении НЛА. Преимуществом дегидробензперидола является более быстрое наступление эффекта и более выраженный каталептогенный эффект, сопровождающийся общей двигательной заторможенностью. По токсичности препарат соответствует аминазину, но имеет большую терапевтическую широту, так как он значительно активнее. Гипотензивный и сопутствующий ему  $\alpha$ -адреноблокирующий эффект менее выражены, чем у аминазина. Дегидробензперидол обладает высокой противорвотной активностью, что является благоприятным для НЛА, так как позволяет избежать рвоты, нередко возникающей при использовании морфиноподобных анальгетиков.

Фентанил — наркотическое средство, сходство с дегидробензперидином по своим свойствам не только по абсолютной скорости наступления болевых эффектов, но и по продолжительности действия. Максимальный эффект достигается через 4 мин, а через 15 мин фармакологический эффект околует 30 мин.



Механизм действия дегидробензперидола связан, по-видимому, с его центральным и периферическим адреноблокирующим эффектом, в частности с понижением проницаемости адренергического рецептора для катехоламинов, в результате чего нарушается их связывание с рецептором и ускоряется инактивация по пути О-метилирования (Dresse, De Meyer, 1965). Важную роль играет, очевидно, вмешательство нейролептиков в метаболизм дофамина в ЦНС, поскольку известно, что при длительном введении препаратов этой группы, сопровождающемся явлениями лекарственного паркинсонизма, содержание дофамина в стрио-паллидарных образованиях мозга снижается. Отмечено повышение под влиянием нейролептиков содержания в мозге гемованилиновой кислоты, являющейся главным метаболитом дофамина. Это может свидетельствовать об ускорении всей цепи процессов, связанных с его метаболизмом в мозге (O'Keefe e. a., 1970).

Как показали электрофизиологические исследования, дегидробензперидол существенно не влияет на синаптическую передачу возбуждения в спинном мозге (А. Г. Рудаков, 1971), в то время как фентанил, подобно другим наркотическим анальгетикам, способен нарушать синаптическую передачу на уровне вставочных нейронов задних рогов спинного мозга (В. М. Булаев, 1970). По данным А. Г. Рудакова (1971), фентанил угнетает полисинаптические спинальные рефлексy, не оказывая заметного влияния на моносинаптические пути.

К недостаткам дегидробензперидола относится большая длительность нейролептического эффекта, которая не соответствует короткой продолжительности действия фентанила, используемого при НЛА. Первоначальное представление о дегидробензперидоле как короткодействующем препарате впоследствии не подтвердилось в клинической практике.

Фентанил — наркотический анальгетик, в 188 раз превосходящий морфин по активности, химически имеет сходство с дегидробензперидолом, однако нейролептическими свойствами не обладает. Препарат отличается от морфина не только по абсолютной активности, но и по скорости наступления болеутоляющего эффекта и его продолжительности. Глубокая анальгезия развивается уже через 4 мин после введения фентанила и через 10—15 мин достигает максимума. Общая продолжительность эффекта около 30 мин, после чего препарат вводят повтор-



но, удобным является также капельный способ введения. Подобно другим наркотическим анальгетикам, фентанил вызывает рвоту, брадикардию, угнетение дыхания и другие морфиноподобные симптомы (Gardocki, Yelnosky, 1964).

Специальное изучение комбинированного использования дегидробензперидола и фентанила в эксперименте на животных показало, что каждый из компонентов смеси действует сам по себе, не оказывая сколько-нибудь существенного влияния на активность другого компонента. По механизму действия фентанил близок к морфину и другим наркотическим анальгетикам. Об этом свидетельствуют сходство в общих проявлениях фармакологического действия, типичная для анальгетика химическая структура, способность вызывать лекарственную зависимость, отмеченное выше сходство эффекта в отношении полисинаптических рефлексов спинного мозга, антагонизм с налорфином. В последнее время было показано, что фентанил близок к морфину еще по одному важному параметру — участию адренергического компонента в развитии анальгетического эффекта.

Мы показали, что резерпин, введенный за 4 ч до анальгетика, практически полностью предупреждает анальгетический эффект морфина и других анальгетиков этого типа, включая фентанил (К. С. Раевский, 1969, 1971). Эти данные наряду со многими другими фактами позволяют предполагать, что в реализации анальгетического эффекта морфиноподобных веществ существенная роль принадлежит центральному адренергическим структурам.

Суммируя приведенные здесь данные по фармакологии нейрорептанальгезии, следует отметить, что этот вид обезболивания имеет ряд важных положительных качеств: обеспечивает стабильность деятельности сердца и кровообращения; допускает использование антидотов (налорфина) в случае передозировки анальгетика; позволяет относительно быстро вернуть больного к нормальному состоянию после наркоза; имеет хорошую управляемость и переносимость у пациентов. Однако, как уже отмечалось, принцип управляемости приложим в данном случае только к фентанилу как короткодействующему и имеющему антидот препарату. Эффект нейрорептики растягивается на 4—6 ч и более, что затрудняет применение готовых смесей дегидробензперидола и фентанила, известных под названием инновар, таламонал и др.

Показания для НЛ  
действия, нужно учиты  
мую длительность оп  
тельства; состояние  
тяжелее вмешательс  
больше показаний я  
ными показаниями я  
ративные вмешательства  
ных, в частности лиц  
которых желательна  
(некоторые нейрохиру  
тельства). Опыт после  
целесообразно примени  
хирургии — при опер  
брюшной полости, кру  
тельствах и др.

Перспективность НЛ  
ния делает поиски новы  
альными, особенно, ес  
средства НЛА не пров  
нейрорептической акти  
водных бутирофенона, п  
действующем препара  
целесообразным изучит  
достаточно полно с тем  
разности передачи пре  
В качестве анальгет  
танил или доступный  
дол. Возможность прим  
танин с галоперидолом  
ряде клинических иссл  
Р. И. Федорова, 1969).

Нейрофар  
Результаты предвари  
го изучения позволили  
многим признакам сво  
тики. В связи с этим с  
рата явилось детально  
его действия на органи  
рическую и иннерваци  
также изучение  
и длительном



Показания для НЛА достаточно широки; при их определении нужно учитывать следующие факторы: ожидаемую длительность операции; тяжесть намеченного вмешательства; состояние больного. Чем длительнее операция, тяжелее вмешательство и хуже состояние пациента, тем больше показаний к НЛА (Henschel, 1966). Более конкретными показаниями являются тяжелые и длительные оперативные вмешательства, операции у ослабленных больных, в частности лиц преклонного возраста, операции, при которых желательно использовать контакт с больным (некоторые нейрохирургические и отоларингологические вмешательства). Опыт последнего времени показывает, что НЛА целесообразно применять и в так называемой большой хирургии — при операциях на сердце, легких, органах брюшной полости, крупных травматологических вмешательствах и др.

Перспективность НЛА как метода общего обезболивания делает поиски новых средств такого типа весьма актуальными, особенно, если учесть, что в Советском Союзе средства НЛА не производятся. Располагая данными о нейролептической активности диазепициклических производных бутирофенона, в частности, сведениями о короткодействующем препарате — азабутироне, представлялось целесообразным изучить его фармакологические свойства достаточно полно с тем, чтобы решить вопрос о целесообразности передачи препарата на клинические испытания.

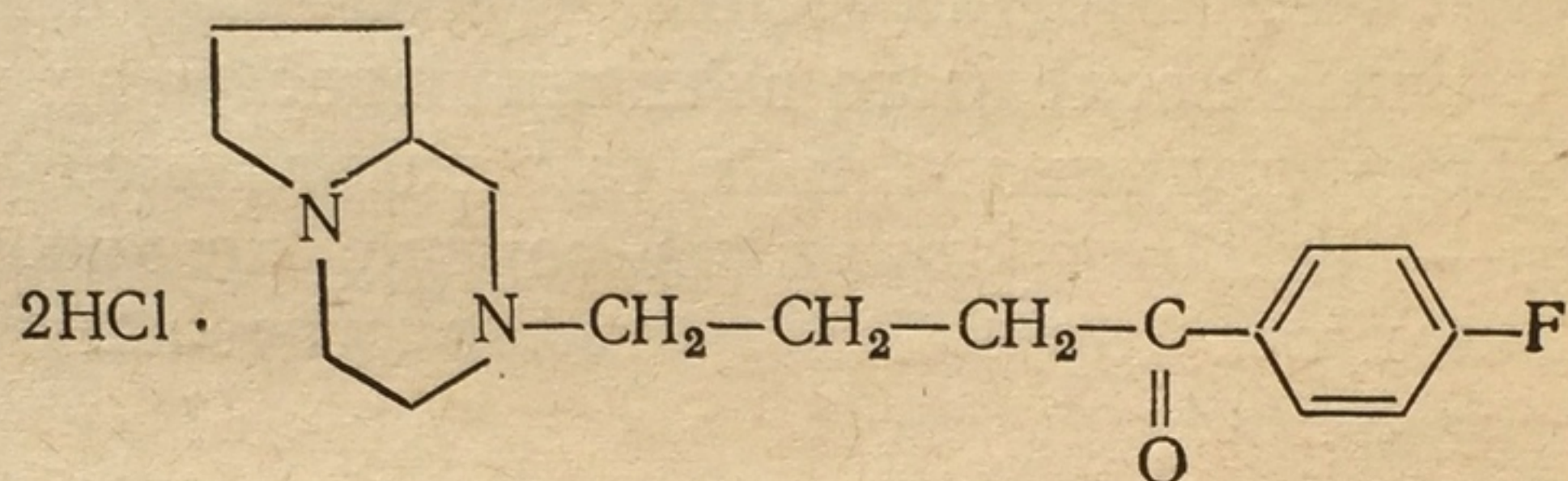
В качестве анальгетика можно было использовать фентанил или доступный для широкого круга врачей промедол. Возможность применения промедола при НЛА в сочетании с галоперидолом или меторином уже показана в ряде клинических исследований (В. Ф. Цель и др., 1969; Р. И. Федорова, 1969).

### Нейрофармакология азабутирона

Результаты предварительного этапа фармакологического изучения позволили предположить, что препарат по многим признакам своего действия напоминает нейролептики. В связи с этим следующим этапом изучения препарата явилось детальное исследование различных сторон его действия на организм, прежде всего на ЦНС, периферическую иннервацию, сердечно-сосудистую систему, а также изучение токсичности препарата при однократном и длительном введении.



Азабутирон представляет собой дихлоргидрат п-фторфенил-γ-(1,4-диазабицикло [4,3,0] нонанил-4)-пропилкетон. Это соединение синтезировали в Институте фармакологии АМН СССР А. М. Лихошерстов, Л. С. Назарова и А. П. Сколдинов. Азабутирон — белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, физиологическом растворе, спирте, плохо растворим в абсолютном спирте, практически не растворим в эфире. Температура плавления азабутирона 173—178°C. Структурная формула этого вещества следующая:



**Общее действие и токсичность.** Общая картина влияния азабутирона на ЦНС во многом напоминает таковую при действии известных нейролептических веществ, особенно пиперазиновых производных фенотиазина и бутирофенонов. Введение азабутирона в дозах, равных 1—5 мг/кг, белым мышам и крысам сопровождается успокоением, снижением двигательной и ориентировочной активности животных, развитием каталепсии. Мышечная релаксация и нарушение координации движений, характерные для воздействия аминазина, у азабутирона выражены нерезко. Лишь в дозах 20—30 мг/кг препарат вызывает у части мышей нарушение координации движений, сопровождающееся падением с «вращающегося стержня».

Наиболее характерным для азабутирона (как и для других бутирофенонов) является свойство вызывать состояние каталепсии. Признаки каталепсии отмечаются уже при использовании малых доз азабутирона — 0,3—0,6 мг/кг (внутрибрюшинно). При увеличении дозы явления скованности становятся более выраженными, достигая при дозе 10 мг/кг глубокой каталепсии, названной нами как «распластанная поза»<sup>1</sup>.

При дальнейшем увеличении дозы до 20—30 мг/кг возникают признаки мышечной релаксации центрального происхождения. Мелкие животные (мыши, крысы) утра-

<sup>1</sup> Крыса способна сохранять насильственно приданную ей позу, напоминающую растянутую шкуру убитого зверя (см. главу 3).

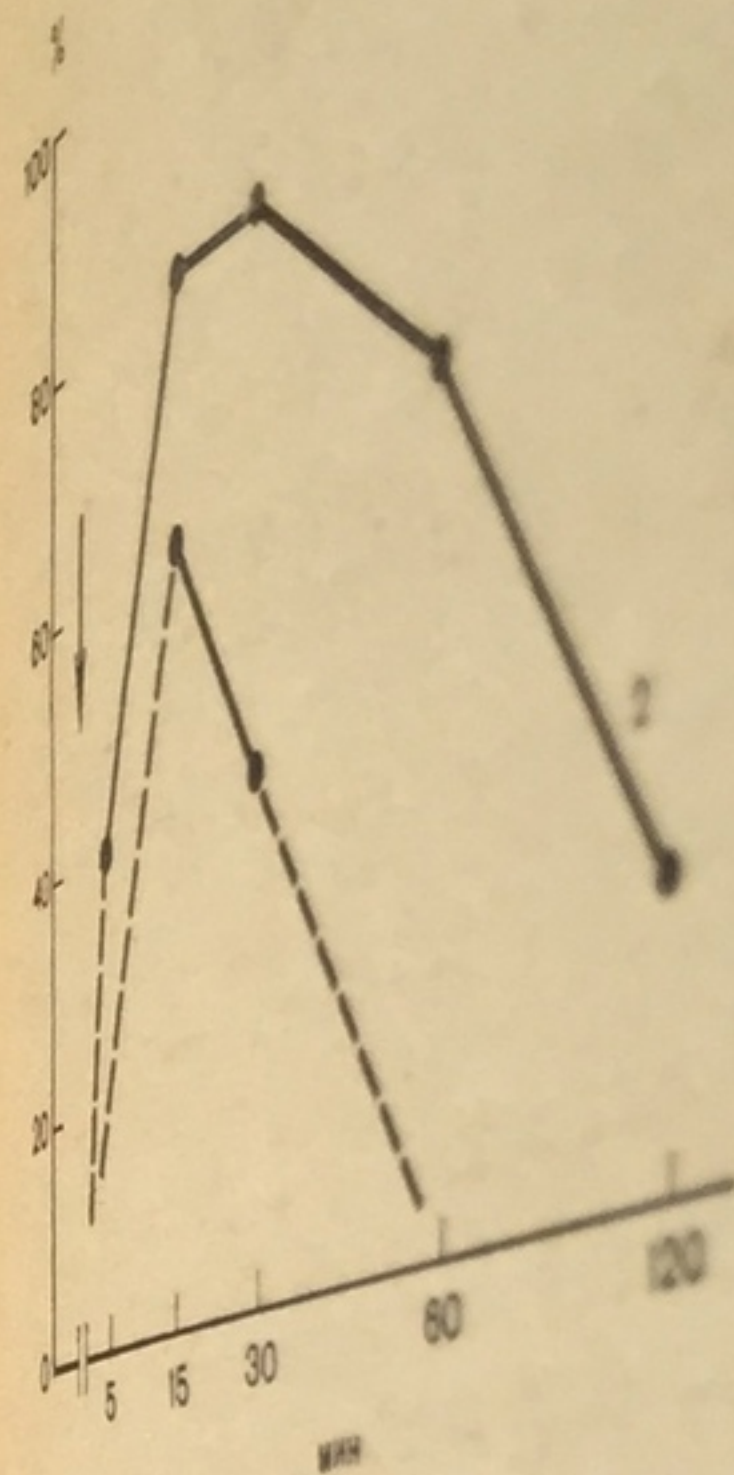


Рис. 30. Влияние азабутирона на возникновение каталепсии у крыс.

1 — доза 0,31 мг/кг, 2 — доза 2,5 мг/кг. По оси абсцисс — время (в минутах) после введения азабутирона, по оси ординат — число животных с каталепсией (%).

чивают способность удерживать стержень, кролики, собаки «прока. Эти явления возникают около препарата и сохраняются после введения азабутирона практически без эффекта (см. главу 4). Из рис. 30 видно, что эффект продолжается и после введения малой дозы и сохраняется около 30 минут. Изучение гипотермического эффекта азабутирона показывает, что в дозах 5 и 10 мг/кг не вызывает заметных изменений температуры тела у белых мышей, а аминазин вызывает гипотермический эффект. При введении мышам (75 мг/кг) азабутирона (75 мг/кг) дает резкое



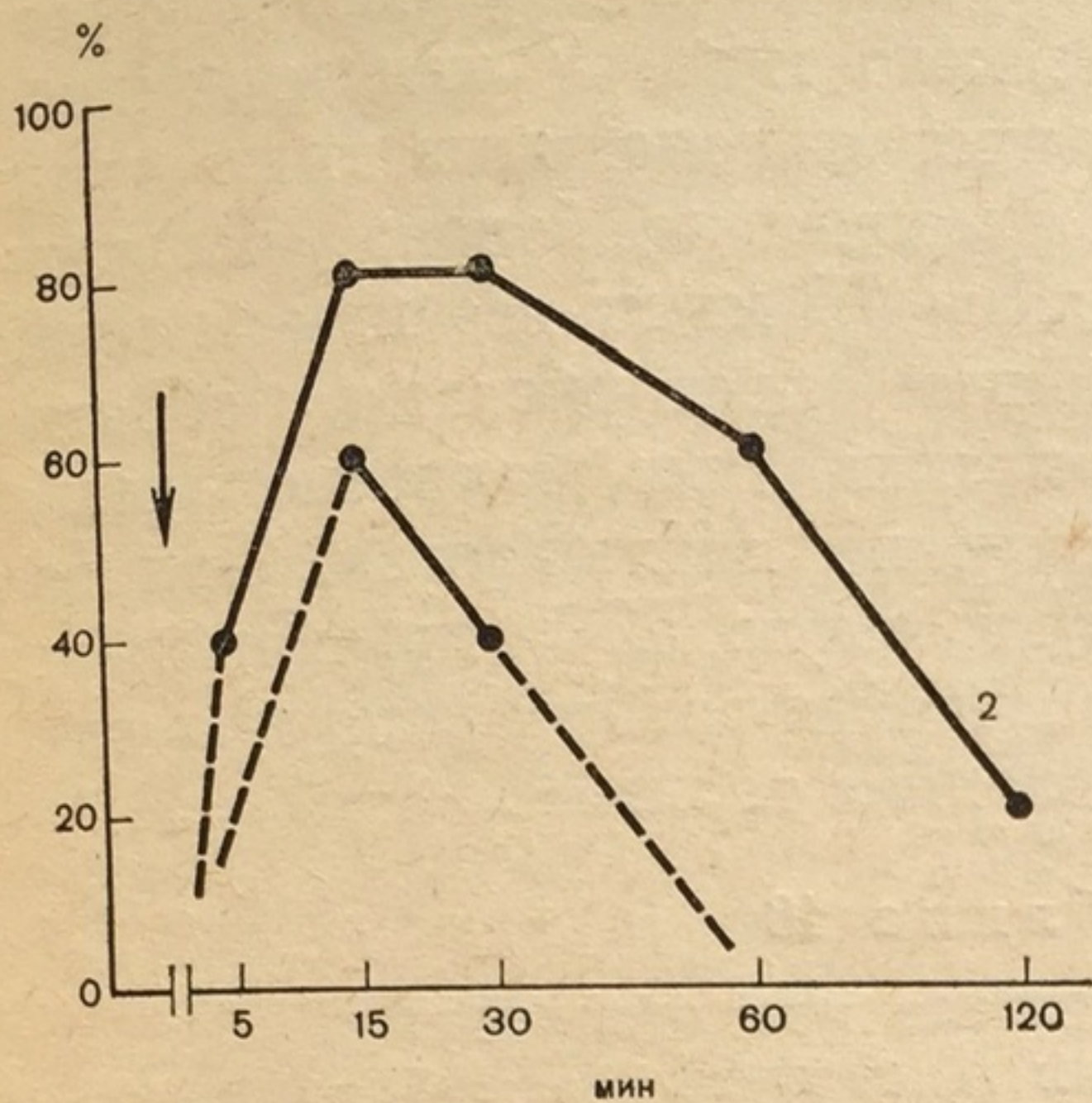


Рис. 30. Влияние азабутирона на возникновение катаlepsии у крыс.

1 — доза 0,31 мг/кг, 2 — доза 2,5 мг/кг. По оси абсцисс — время (в минутах) после введения азабутирона, по оси ординат — число животных с катаlepsией (%).

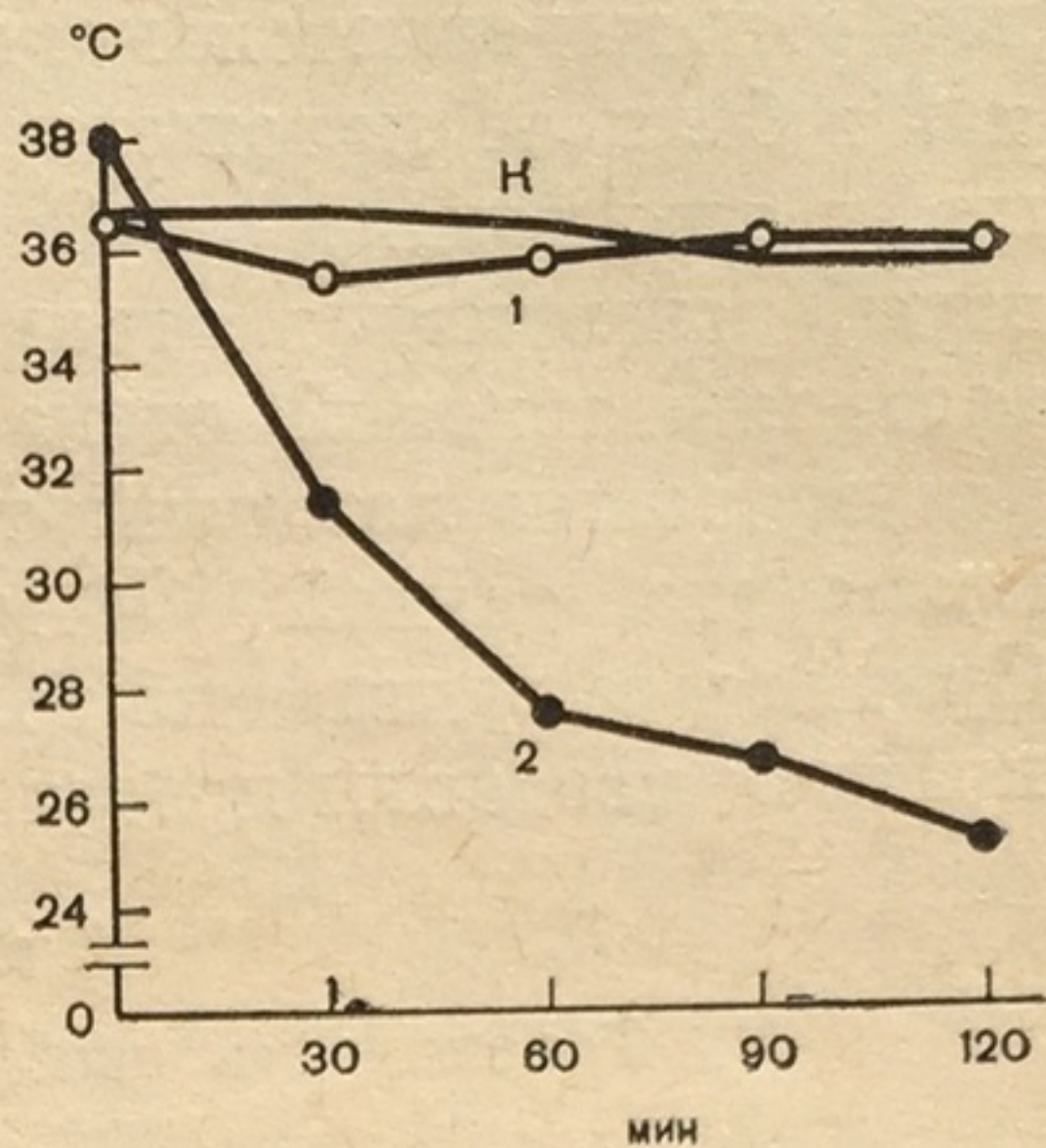


Рис. 31. Влияние азабутирона и аминазина на ректальную температуру белых мышей.

К — контроль; 1 — 5 мг/кг азабутирона; 2 — 5 мг/кг аминазина. По оси абсцисс — время после введения веществ, по оси ординат — температура.

чивают способность удерживаться на «вращающемся стержне», кролики, собаки «провисают» на лямках станка. Эти явления возникают почти сразу после введения препарата и сохраняются около часа; через 2 ч эффект азабутирона практически отсутствует. Таким образом, для азабутирона характерно быстрое развитие нейротропного эффекта при относительно короткой его продолжительности (см. главу 4). Из рис. 30 следует, что катаlepsия после введения азабутирона развивается практически немедленно и сохраняется около часа (при действии малой дозы эффект продолжается только 30 мин).

Изучение гипотермического действия препарата показало, что азабутирон значительно отличается от аминазина. В дозах 5 и 10 мг/кг (внутрибрюшинно) азабутирон не вызывает заметных изменений ректальной температуры у белых мышей, а аминазин в этих условиях проявляет гипотермический эффект (рис. 31).

При введении мышам и крысам больших (токсических) доз азабутирона (75—125 мг/кг внутрибрюшинно) наблюдается резкое угнетение животных, на фоне которого



появляются отдельные судорожные вздрагивания, иногда приступы судорог клонического типа. У некоторых крыс изо рта выделяется кровянистая пена, животные принимают боковое положение, реакция на болевое раздражение у них подавлена. От дозы 75 мг/кг все крысы выживают, симптомы отравления претерпевают обратное развитие, явлений отека легких при макроскопическом исследовании легочной ткани не наблюдается. При дозе препарата, равной 100 мг/кг, около 50 % крыс погибает. Суммарные данные по токсичности азабутирона при однократном введении представлены в табл. 18.

Таблица 18  
Токсичность азабутирона при однократном введении животным

Способ введения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	
	мыши	крысы
Внутрибрюшинно	150 (144÷158)	103 (92÷115)
Внутривенно	74 (70÷78)	43 (40÷46)

Как видно из табл. 18, азабутирон несколько токсичнее для крыс, чем для мышей; при внутривенной инъекции препарат приблизительно в 2 раза токсичнее, чем при внутрибрюшинной.

По сравнению с аминазином и дегидробензперидолом азабутирон менее токсичен. По данным Janssen (1963), ЛД<sub>50</sub>, определенная в опытах на крысах при внутривенном введении веществ, составляет для аминазина (хлорпромазина) 30 (25÷36) мг/кг, для дегидробензперидола — 30 (23÷39) мг/кг, т. е. оба препарата приблизительно в 1½ раза токсичнее азабутирона. По токсичности для мышей азабутирон также уступает аминазину, ЛД<sub>50</sub> которого, по данным Б. И. Любимова (1958), при внутрибрюшинном введении составляет 130 мг/кг.

**Влияние на ЦНС.** Изучение центрального действия азабутирона проводили с помощью большого набора методик, позволяющих адекватно оценить те эффекты, которые принято считать характерными для веществ нейрорепрессивного типа (В. В. Закусов, 1967, 1973). В опытах на мышцах, крысах, кроликах, кошках и собаках исследовали

влияние азабутирона на условия активности, ЭЭГ, суммационный эффект препарата, его взаимодействие с никотином и ареколином и продолжительность действия в эксперименте на крысах. В эксперименте на крысах условно-оборонительным рефлексом, что азабутирон обладает угнетающим действием на угнетение рефлекс. Результаты этих опытов.

Таблица 19

Влияние азабутирона на условия

Доза препарата, мг/кг	Число животных	Животные, погибшие через
0,25	8	3
0,5	5	8
1,0	8	8

Примечание. Препарат вводился

Обращает на себя внимание эффект азабутирона и сравнение условных рефлексов у некоторых крыс начало волевого отмечающегося уже через 30 минут латентного периода угнетения условных рефлексов после введения азабутирона. Обратилась кратковременное влияние препарата на ЦНС методики суммации импульсов. Как было установлено в (1969, 1971), суммационная нарушается в первую очередь в дозах 0,5 и 1 мг/кг.



влияние азабутирона на условные рефлексy, двигательную активность, ЭЭГ, суммационную способность нервной системы, температуру тела. Изучали противорвотный эффект препарата, его взаимодействие с фенамином, коразолом, никотином и ареколином, а также влияние на силу и продолжительность действия наркотических и анальгетических веществ.

В экспериментах на крысах с прочно выработанным условно-оборонительным рефлексом избегания установлено, что азабутирон обладает характерным для нейролептиков избирательным угнетающим влиянием на этот рефлекс. Результаты этих опытов приведены в табл. 19.

Т а б л и ц а 19

Влияние азабутирона на условный рефлекс избегания у крыс

Доза препарата, мг/кг	Число животных	Животные с полным угнетением условного рефлекса, %		
		через 5 мин	через 15 мин	через 60 мин
0,25	8	37,5	67,5	25
0,5	5	80	100	60
1,0	8	87,5	100	87,5

П р и м е ч а н и е. Препарат вводили внутривбрюшинно.

Обращает на себя внимание быстрота наступления эффекта азабутирона и сравнительно быстрое восстановление условных рефлексов после воздействия вещества. У некоторых крыс начало восстановления условного рефлекса отмечалось уже через 30 мин после введения азабутирона, а через час только у 2 крыс еще наблюдалось увеличение латентного периода условной реакции. Максимум угнетения условных рефлексов приходился на 15-ю минуту после введения азабутирона. Таким образом, отчетливо проявилась кратковременность и, что важно отметить, обратимость транквилизирующего эффекта азабутирона. Влияние препарата на ЦНС изучали также с помощью методики суммации импульсов (по В. В. Закусову).

Как было установлено в исследованиях В. В. Закусова (1969, 1971), суммационная способность нервной системы обнаруживает высокую чувствительность к психотропным веществам, в первую очередь нейролептикам. Азабутирон в дозах 0,5 и 1 мг/кг отчетливо угнетает феномен сумма-



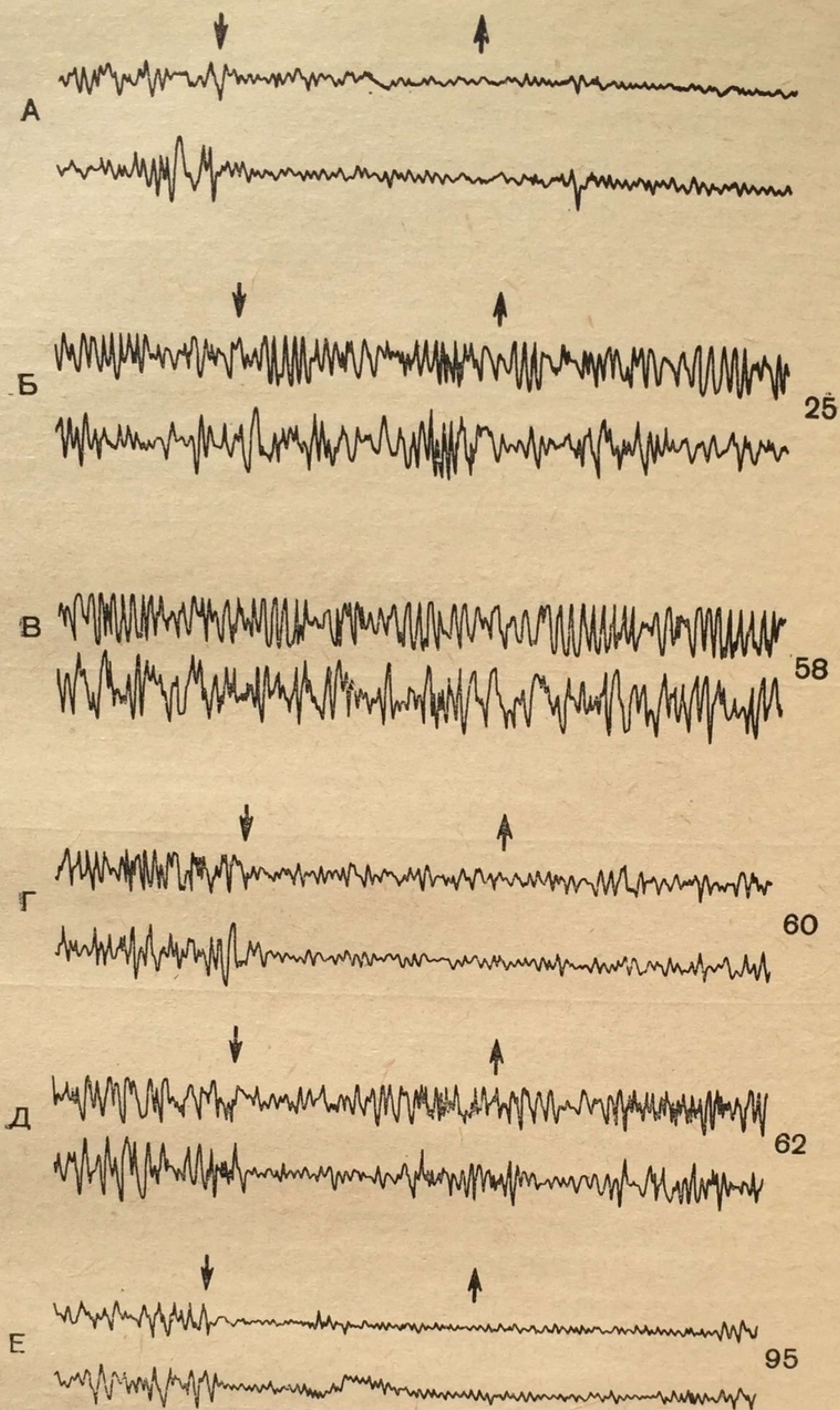


Рис. 32. Влияние азабутирона на спонтанную ЭЭГ бодрствующего кролика.

Стрелками показано включение звукового сигнала до (А) и в разные сроки (мин. — цифры справа) после введения азабутирона в дозе 5 мг/кг в вену (Б — Е). Сенсомоторная и зрительная кора.

ции. Эффект азабутирона проявляется уже через 6—10 мин после его внутривенного введения и сохраняется в течение 30 мин. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований ЭЭГ.

Влияние азабутирона на ЭЭГ изучали в условиях хронического опыта на кроликах (10 животных с массой 2,5—3,2 кг). Электроды

Рис. 33. Влияние азабутирона (1) на вызванную феномином (2) ЭЭГ кролика, вызванную феномином (1) — реакция активизации ЭЭГ континент в вену феномина; II — то же азабутирона в дозе 10 мг/кг в вену (мин). Сенсомоторная и зрительная кора.

При введении азабутирона (20-й минуты, возрастает чистота потенциалов и веретенообразных достигающих максимума введения вещества. В это время отмечаются блокада ритмов; звуковое раздражение сохраняется в течение часа с момента введения азабутирона.



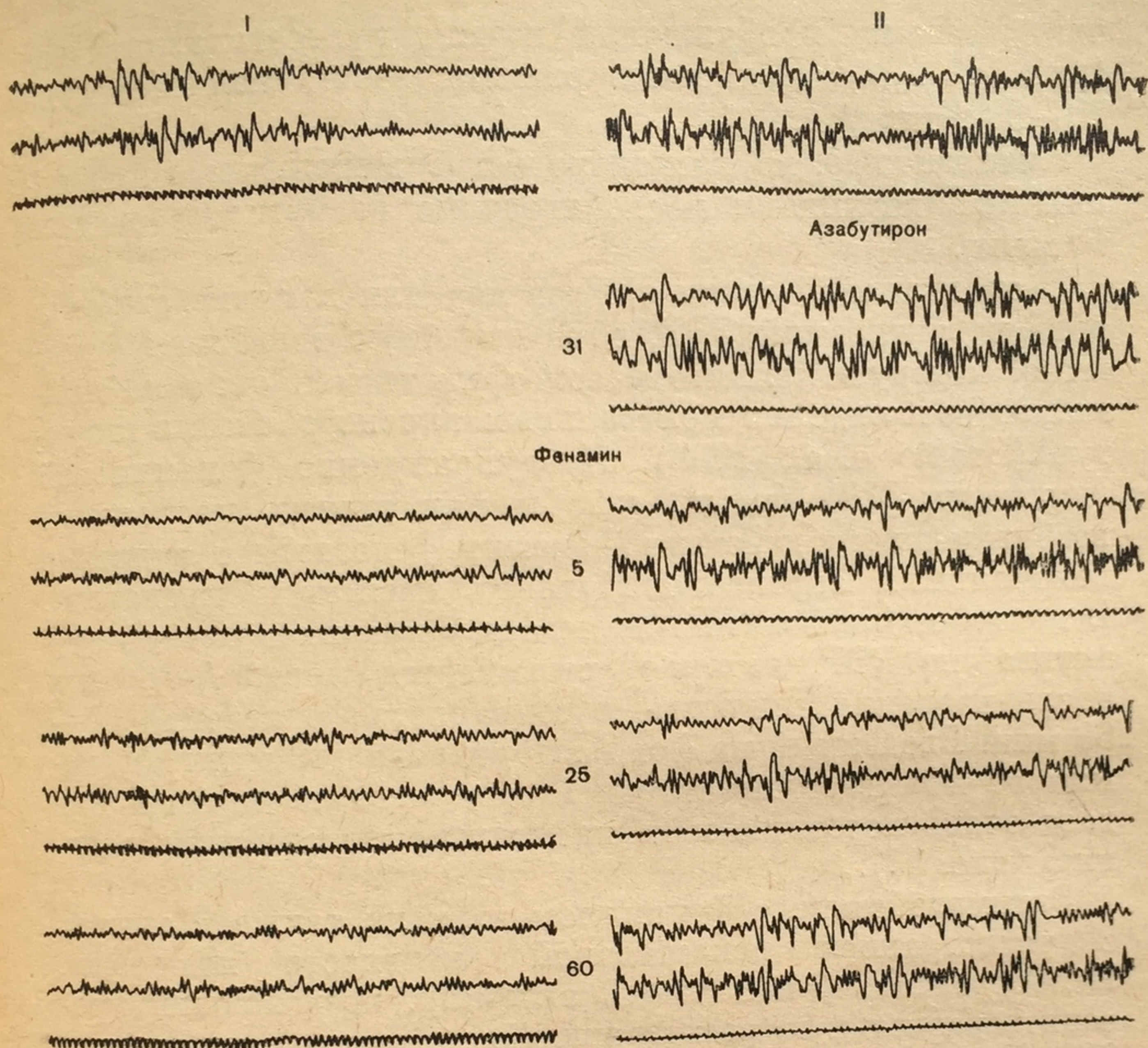


Рис. 33. Влияние азабутирона (10 мг/кг) на активацию ЭЭГ кролика, вызванную фенамином (1 мг/кг).

I — реакция активизации ЭЭГ контрольного животного в ответ на введение в вену фенамина; II — то же в условиях предварительного введения азабутирона в дозе 10 мг/кг в вену. Цифры — время после введения веществ (мин). Сенсомоторная и зрительная кора.

вживляли в сенсомоторную, ассоциативную и зрительную области коры головного мозга.

При введении азабутирона в дозе 5 мг/кг, начиная с 15—20-й минуты, возрастает число медленных (до 1—3 колебаний в секунду) высокоамплитудных (до 200—250 мкВ) потенциалов и веретенообразных группировок. Эти изменения достигают максимума на 25—35-й минуте с момента введения вещества. В этот период ЭЭГ представлена сплошными высокоамплитудными медленными колебаниями; отмечается блокада реакции пробуждения в ответ на звуковое раздражение (рис. 32, А, Б), которая сохраняется в течение часа с момента введения препарата, после







ствуют о том, что азабутирон подобно другим нейрорептикам проявляет большую избирательность к ФГА, СДА снижается в меньшей степени.

В опытах с ФГА отчетливо проявилась кратковременность действия азабутирона. Измерение числа пробежек мышей по 15-минутным интервалам показало, что в первые 15—30 мин азабутирон, введенный перед фенамином, почти полностью блокирует эффект последнего: к концу первого часа двигательная активность начинает возрастать, хотя и не достигает уровня контроля (рис. 34).

Наряду с данными о влиянии на ЭЭГ результаты этих опытов позволяют заключить, что азабутирон обладает выраженным центральным адреноблокирующим эффектом, характерным для нейрорептических веществ (Е. Л. Щелкунов, 1964; К. С. Раевский, 1973; Niebel e. a., 1954; Knoll, 1961).

Для характеристики противосудорожных свойств азабутирона использовали ряд общепринятых тестов.

Мышам вводили судорожные вещества: коразол (110 мг/кг, подкожно), никотин (1 мг/кг, внутривенно), ареколин (25 мг/кг, подкожно).

Азабутирон в дозе 5—20 мг/кг, введенный за 15 мин до судорожных ядов, не проявляет заметного антиконвульсивного эффекта, что характерно для большинства известных нейрорептиков (К. С. Раевский, 1959).

### Влияние азабутирона на эффект наркотиков и анальгетиков

Способность азабутирона увеличивать продолжительность наркотического эффекта тиопентал-натрия была обнаружена уже на первой стадии фармакологического

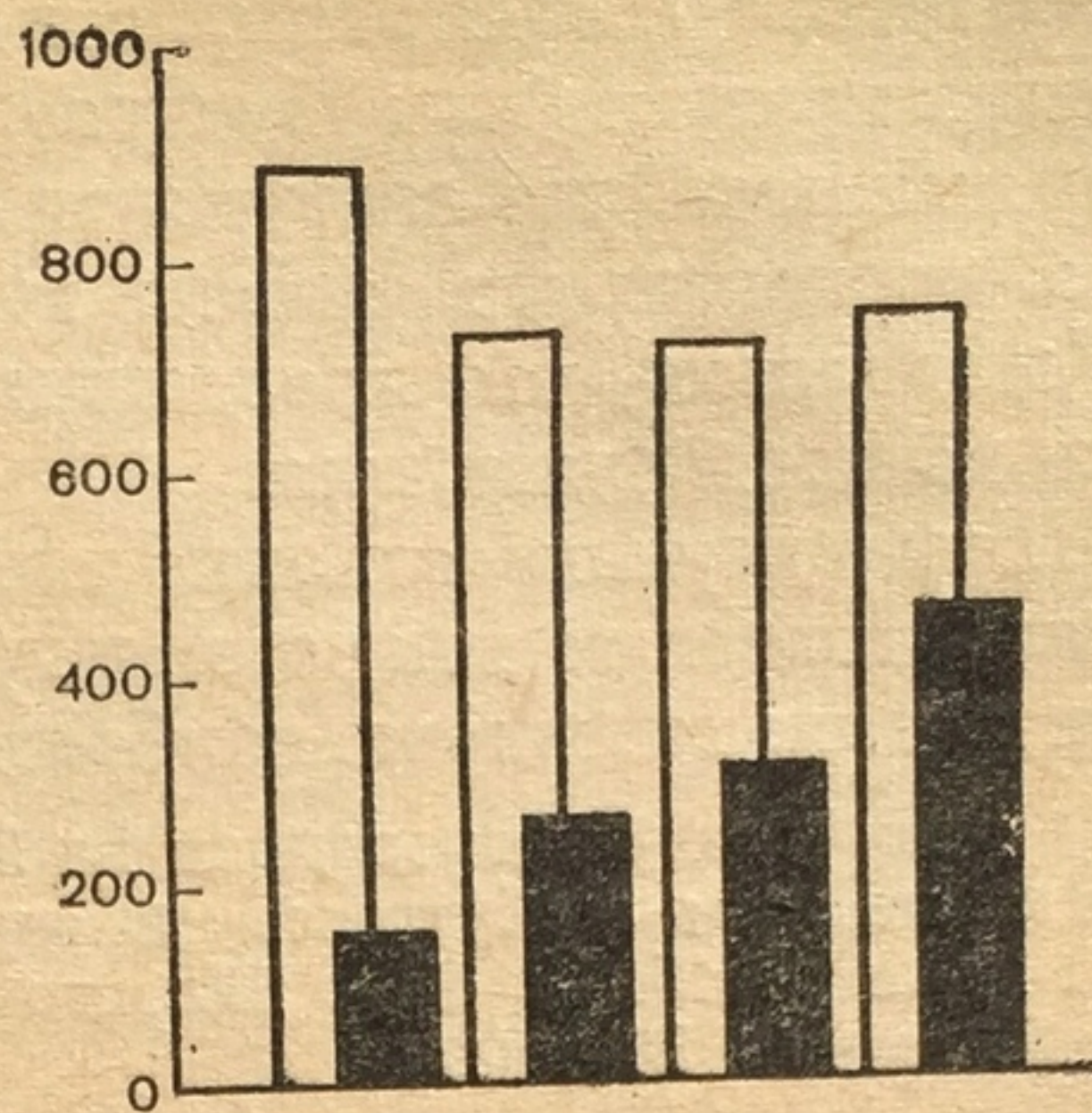


Рис. 34. Влияние азабутирона на двигательную гиперактивность мышей, обусловленную фенамином.

Белые столбики—фенамин (10 мг/кг), черные — фенамин (10 мг/кг) + азабутирон (10 мг/кг). По оси абсцисс — распределение двигательной активности по 15-минутным интервалам регистрации, по оси ординат — величина двигательной активности (число пробежек за 1 ч).

ФГА	
число пробежек за 1 ч	угнетение, %
—	0
2957	75
(2487 ÷ 3427)	
735	
(437 ÷ 1033)	



скрининга соединений, относящихся к диазабициклическим производным бутирофенона (см. главу 4), когда выяснилось, что азабутирон в дозах 5 и 10 мг/кг отчетливо пролонгирует эффект тиопентал-натрия (см. рис. 9). Установлено, что продолжительность действия азабутирона не превышает часа.

Было изучено влияние азабутирона на действие других наркотических веществ, широко используемых в анестезиологии: гексенала, сомбревина и ГОМК.

Эксперименты проводили на белых мышах и крысах. В опытах с гексеналом азабутирон инъецировали внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг за 15, 30, 60 и 120 мин до наркотика, вводимого внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Результаты этих опытов, представленные в табл. 21, свидетельствуют о том, что азабутирон значительно увеличивает продолжительность гексеналового сна, причем, как и в приведенных выше опытах с тиопентал-натрием, эффект нейролептика развивается быстро, максимум его приходится на 10-ю минуту после введения. Пролонгирующее влияние азабутирона не было в этом случае столь выраженным, как в опытах с тиопентал-натрием (продолжительность сна в опытах с гексеналом у крыс увеличилась в 2 раза, в то время как эффект тиопентал-натрия у мышей возрастал при этой же дозе азабутирона в 7 раз). Указанное различие может быть обусловлено разными причинами, в том числе особенностями метаболизма барбитуратов, различной видовой чувствительностью крыс и мышей, более короткой продолжительностью эффекта тиопентал-натрия в контрольных опытах и т. д. Подобное различие в усилении нейролептическими эффектами двух близких по своей структуре и фармакологическим свойствам барбитуратов неоднократно отмечалось в литературе (М. Д. Машковский и др., 1955; Л. А. Серебряков, 1968, и др.). Азабутирон резко увеличивает продолжительность действия наркотика у мышей, обусловленного

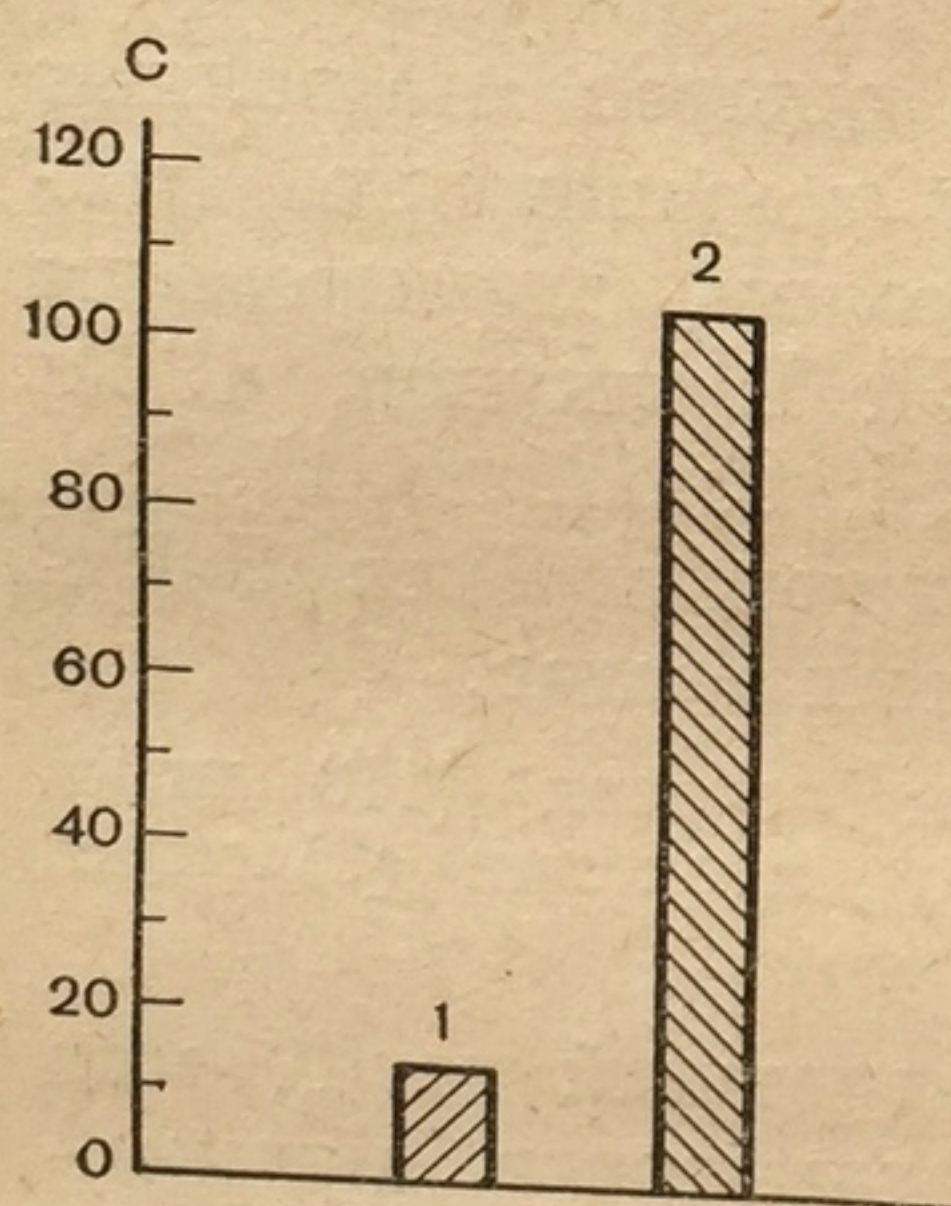


Рис. 35. Влияние азабутирона на продолжительность наркотического эффекта сомбревина:

1 — сомбревин (20 мг/кг);  
2 — сомбревин (20 мг/кг) + азабутирон (10 мг/кг). По оси ординат — продолжительность сна.

сомбревином — наркотиком (рис. 35).  
В другом варианте опыта изучено влияние азабутирона на эффект тиопентал-натрия. Азабутирон инъецировали до введения барбитурата. Опыты (ЭД<sub>50</sub>) тиопентал-натрия и животных, которым предварительно поставлен опыт позволяющий глубины потенцирующей постановки ЭД<sub>50</sub> наркотического препарата в условиях преме

Табл.

Влияние азабутирона на продолжительность действия гексенала

Вещество	Доза мг/кг
Гексенал	50
Азабутирон + гексенал	10
То же	50
»	10
»	50
»	10
»	50
»	10
»	50

Как видно из рис. 36, при введении азабутирона в дозе 10 мг/кг перед гексеналом в дозе 50 мг/кг, продолжительность действия гексенала увеличивается вдвое. Интересно отметить, что эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями. Снизившие дозы основного наркотика благоприятно, поскольку для суждения о характере побочных действий с одной стороны, а с другой, наряду с эффектом наркотика в эффекуивном состоянии в эффекуивном состоянии. Сущность этого



сомбревином — наркотиком ультракороткого действия (рис. 35).

В другом варианте опытов изучали глубину потенцирующего влияния азабутирона в отношении наркотического эффекта тиопентал-натрия и гексенала.

Азабутирон инъецировали внутривенно в дозе 10 мг/кг за 10 мин до введения барбитурата. Определяли среднюю наркотическую дозу ( $ЭД_{50}$ ) тиопентал-натрия или гексенала у контрольных мышей и животных, которым предварительно был введен азабутирон. Такая постановка опыта позволяет дать количественную характеристику глубины потенцирующего эффекта нейролептика путем сопоставления  $ЭД_{50}$  наркотического вещества в контроле и  $ЭД_{50}$  того же препарата в условиях премедикации.

Т а б л и ц а 21

Влияние азабутирона на продолжительность наркотического эффекта гексенала у белых крыс

Вещество	Доза, мг/кг	Интервал между введениями азабутирона и гексенала, мин	Продолжительность бокового положения, мин
Гексенал	50	0	13,6 (11,2÷16)
Азабутирон + гексенал	10 } 50 }	15	26 (23÷29)
То же	10 } 50 }	30	23 (19÷27)
» »	10 } 50 }	60	22 (15÷29)
» »	10 } 50 }	120	14 (9÷19)

Как видно из рис. 36, применение азабутирона позволяет приблизительно вдвое уменьшить дозу барбитурата. Интересно отметить, что эти данные полностью подтвердились опытом клинического применения азабутирона. Снижение дозы основного наркотического вещества весьма благоприятно, поскольку позволяет уменьшить нежелательные побочные и токсические эффекты наркоза.

Для суждения о характере взаимодействия вещества-потенциатора, с одной стороны, и основного вещества, с другой, наряду с эффектом «перевода подпороговой дозы наркотика в эффективную» важно установить, вызывает ли новое вещество так называемый эффект повторного засыпания. Сущность этого явления состоит в том, что



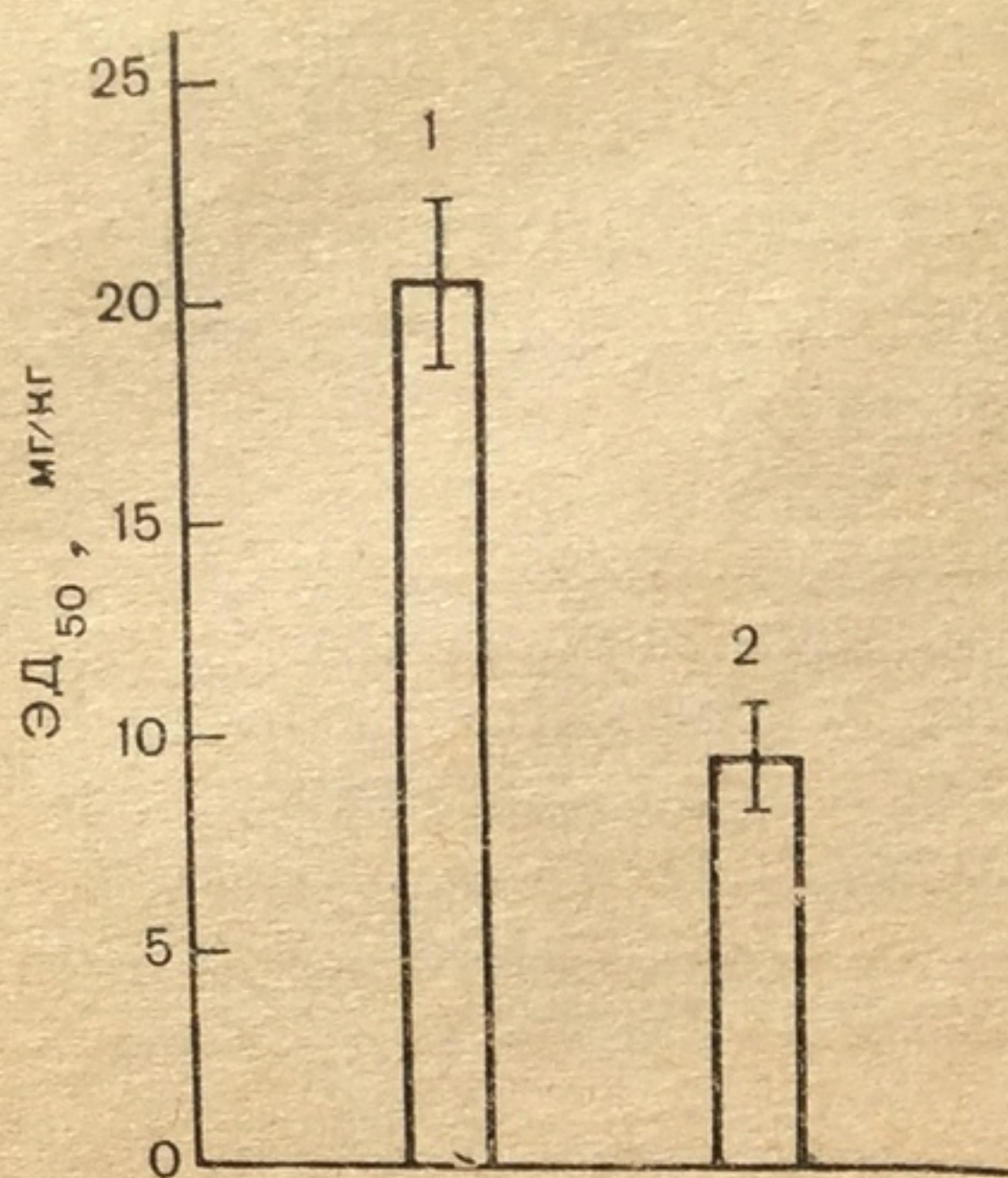


Рис. 36. Потенцирование азабутироном наркотического эффекта тиопентал-натрия.

1 — тиопентал-натрий; 2 — тиопентал-натрия + азабутирон (10 мг/кг). По оси ординат — средняя наркотическая доза.

вещество-потенциатор, если оно проявляет нейротропный эффект, способно вызывать повторное засыпание у животных, уже пробудившихся от наркоза, т. е. понижать порог чувствительности животного к наркотику. Подобным действием обладает аминазин (Brodie e. a., 1955) и другие нейролептики. В противоположность этому вещества типа SKF-525A, или спазмолитин, пролонгирующий эффект которых реализуется главным образом за счет ингибирования микросомальных ферментов печени, ответственных за инактивацию барбитуратов, не вызывают феномена повторного засыпания (Ю. И. Вихляев, В. М. Авакумов, 1967; Brodie e. a., 1955, и др.).

Опыты с повторным засыпанием были поставлены следующим образом.

Крысам-самцам с массой 200—250 г вводили в качестве наркотического вещества ГОМК в дозе 1000 мг/кг. В данной дозе препарат вызывает у всех животных сон продолжительностью от 131 до 197 мин (в среднем 163 мин). Сразу же после пробуждения крысам в хвостовую вену вводили раствор азабутирона в дозе, равной 10 мг/кг.

После инъекции нейролептика все животные снова принимали боковое положение, которое сохранялось 11—49 мин. На основании полученных данных можно предположить, что азабутирон относится к так называемым истинным потенциаторам, механизм действия которых имеет нейротропную природу и не связан с замедлением инактивации наркотика ферментами печени. Об этом свидетельствуют, во-первых, способность препарата переводить подпороговую дозу наркотика в эффективную, во-вторых, вызываемый азабутироном эффект повторного засыпания. Эти критерии позволяют отнести препарат к «истинным» потенциаторам, к числу которых принадлежат нейролептики.

В специальной серии опытов изучали влияние азабутирона на анальгетическую активность промедола и фента-

нила, имея в виду возможность совместного использования нейролептиков с анальгетиками при проведении экспериментов на белых мышах. Эксперименты были проведены с помощью метода механической или электрической стимуляции хвоста. Было обнаружено, что азабутирон не обладает собственным анальгетическим эффектом, но способен несколько усилить болеутоляющее действие промедола и фентанила (рис. 37).

Противорвотное действие. Антиеметические свойства азабутирона изучали в опытах на 4 собаках.

Для вызывания рвоты использовали апоморфин, его вводили внутривенно в дозе 0,02 мг/кг. Рвота возникала обычно через 1—2 мин после инъекции апоморфина и состояла из повторных приступов (как правило внутривенно за 15 мин до введения апоморфина). Контролем служили те же собаки, которые 3 дня до опыта и через 3 дня после опыта в той же дозе азабутирона не проявляли рвоты. Азабутирон проявлял обычное действие на каталепсию.

Влияние азабутирона на вегетативные реакции. В опытах на собаках (40 мг/кг). Методика исследования и сокращения приводятся в тексте. Азабутирон вводили в дозе 10 мг/кг. В этих дозах



нила, имея в виду возможность совместного использования нейролептика с одним из анальгетиков при нейролептанальгезии или премедикации. Эксперименты были проведены на белых мышах и крысах с помощью методики механической или электрической стимуляции раздражения хвоста. Было обнаружено, что азабутирон не обладает собственным анальгетическим эффектом, но способен несколько усиливать болеутоляющее действие промедола и фентанила (рис. 37).

**Противорвотное действие.** Антиэметические свойства азабутирона изучали в опытах на 4 собаках.

Для вызывания рвоты использовали апоморфин, его вводили внутривенно в дозе 0,02 мг/кг. Рвота возникала обычно через 1—2 мин после инъекции апоморфина и состояла из повторных (как правило 2—3) приступов. Азабутирон вводили внутривенно за 15 мин до инъекции апоморфина. Контролем служили те же собаки, которым за 3 дня до опыта и через 3 дня после него вводили только апоморфин в той же дозе. Азабутирон был испытан в двух дозах — 0,25 и 1 мг/кг. В малой дозе препарат оказывал частичный эффект: рвота проявлялась обычно в виде одного приступа. В дозе 1 мг/кг азабутирон проявлял полное противорвотное действие, ни у одной из собак рвоты не было. У одной из собак отмечали легкие признаки катаlepsии.

Влияние азабутирона на сердечно-сосудистую систему и вегетативные реакции изучали в острых опытах на кошках, наркотизированных уретаном (600 мг/кг) и хлоралозой (40 мг/кг). Методика регистрации артериального давления и сокращения мигательной перепонки была обычной. Азабутирон вводили внутривенно в дозах 2, 5 и 10 мг/кг. В этих дозах препарат вызывал отчетливое

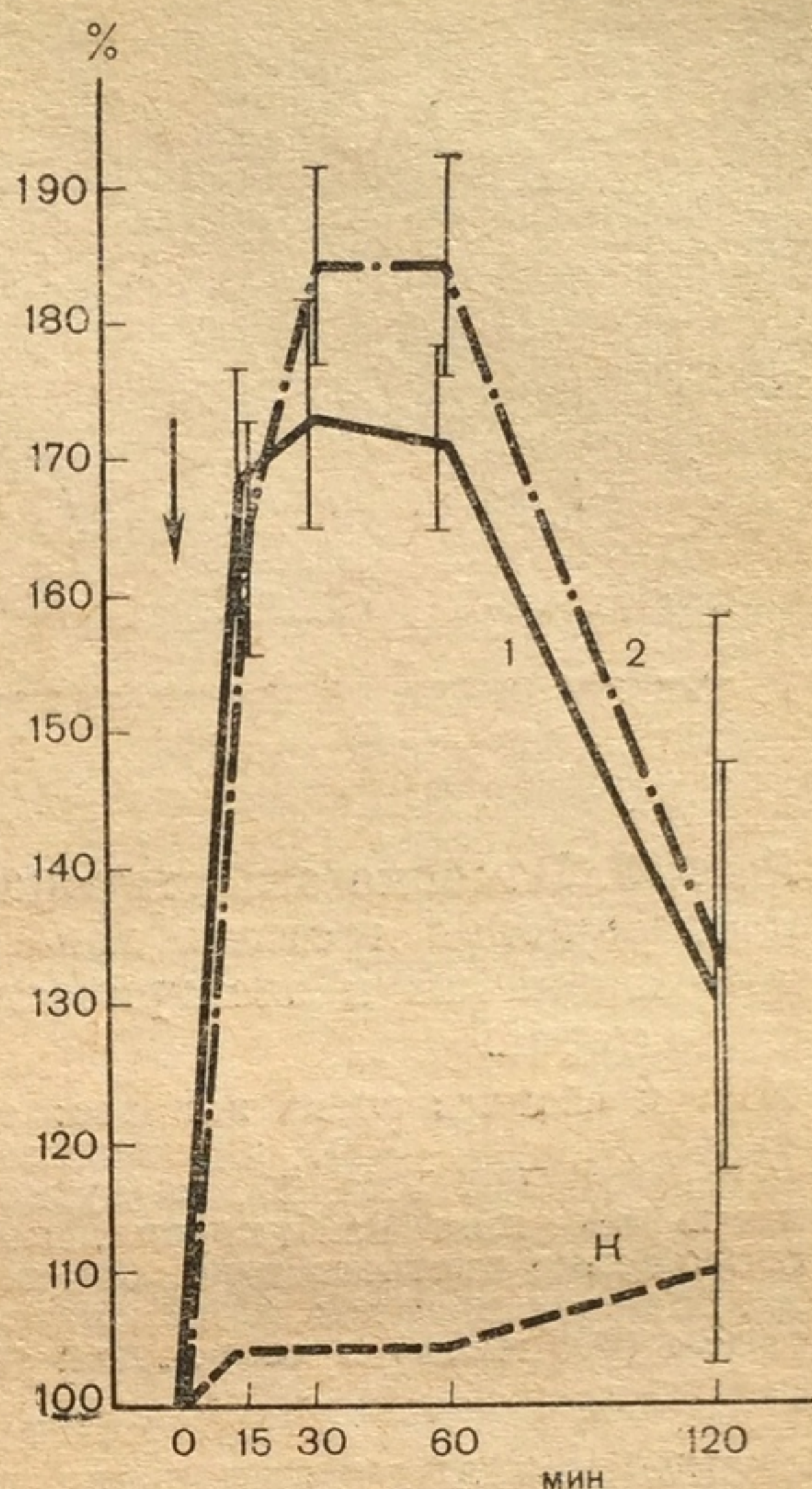


Рис. 37. Влияние азабутирона на анальгетический эффект промедола у крыс (методика электрической стимуляции).

Н — контроль; 1 — промедол 2 мг/кг, подкожно; 2 — азабутирон (5 мг/кг, подкожно) + промедол (2 мг/кг, подкожно). По оси абсцисс — время (мин); по оси ординат — болевой порог (% к исходному уровню).



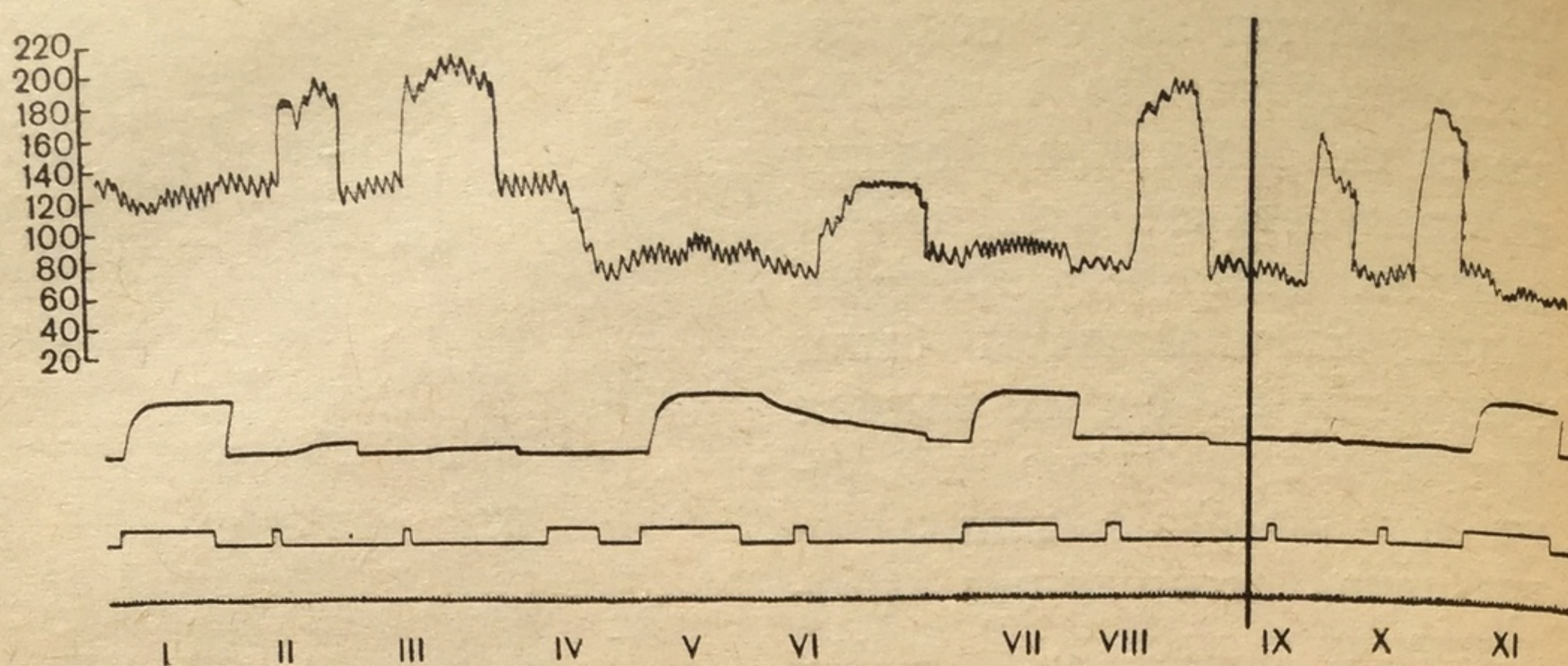


Рис. 38. Влияние азабутирона на реакции артериального давления и сокращения третьего века кошки при введении адреналина, норадреналина и электрической стимуляции шейного симпатического нерва.

По оси абсцисс слева направо: стимуляция шейного симпатического нерва (I, V, VII, XI), адреналин 10 мкг/кг (II, VI, IX), норадреналин 10 мкг/кг (III, VIII, X), азабутирон 2 мг/кг (IV), IX—XI — через 50 мин после введения азабутирона, по оси ординат — артериальное давление, сокращения третьего века, отметка стимуляции нерва и введение вещества, отметка времени (3 с). Масса кошки 2,5 кг, наркотизирована уретаном (600 мг/кг) и хлоралозой (40 мг/кг).

снижение артериального давления на 20—40 мм рт. ст. с последующим постепенным восстановлением давления через 60—90 мин в зависимости от дозы.

О влиянии препарата на периферические адренергические структуры судили по предупреждению прессорных реакций артериального давления, возникающих при внутривенном введении адреналина и норадреналина, а также по изменению сокращений мигательной перепонки, вызванных введением адреналина, норадреналина и электрической стимуляцией шейного симпатического нерва. Через 3 мин после введения азабутирона реакция артериального давления на инъекцию адреналина была уменьшена по сравнению с исходной на 25—30%, реакция на введение норадреналина сохранялась или даже несколько увеличивалась (рис. 38).

Сокращения мигательной перепонки, возникающие при введении норадреналина и адреналина, блокировались полностью, реакция третьего века на электрическое раздражение шейного симпатического нерва сохранялась при инъекции азабутирона в дозе 2 мг/кг и снижалась на 40% от исходного уровня после введения препарата в дозе 5 мг/кг. Указанные эффекты позволяют предположить наличие у препарата слабых адренолитических свойств.

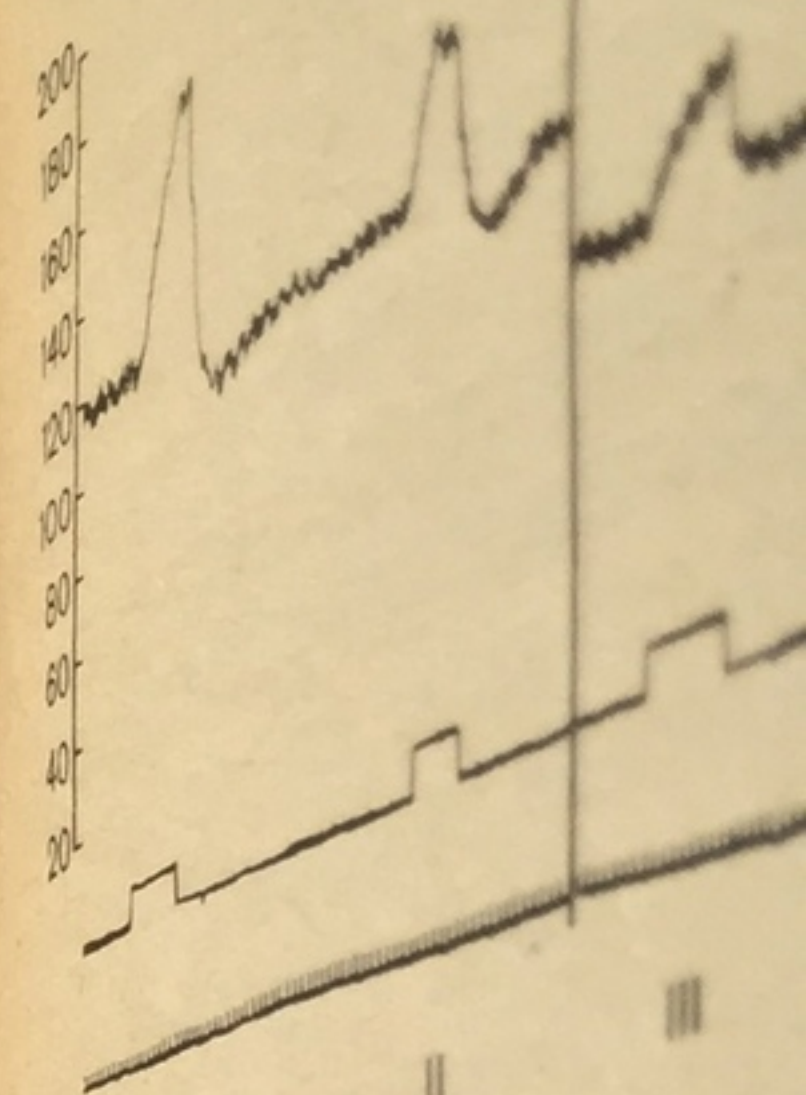


Рис. 39. Влияние азабутирона на рефлексы артериального давления и рефлексы третьего века кошки при введении адреналина, норадреналина и электрической стимуляции шейного симпатического нерва. Слева направо: рефлекс артериального давления (I); рефлекс на пережатие сонных артерий (II); I, II — после введения азабутирона (5 мг/кг), III — после введения уретана (2,2 кг, наркотизирован уретаном). Величина АД (мм рт. ст.).

Изучали влияние азабутирона на вазомоторные рефлексы: сонный рефлекс, возникающий при раздражении сонных артерий. Было показано, что азабутирон подавляет прессорный вазомоторный рефлекс на 50%, а сонный рефлекс (рис. 39).

Учитывая слабую выраженность свойств азабутирона, мы изучали влияние азабутирона на вазомоторные рефлексы, возникающие при раздражении периферии вазомоторной регуляции. Влияние азабутирона на сонный рефлекс изучали по реакции артериального давления, возникающей при введении азабутирона в дозе 2 мг/кг и 5 мг/кг. Можно отметить лишь незначительное снижение артериального давления, вызванное введением азабутирона. В опытах на кошках с помощью регистрации кровотока в сонной артерии и с помощью метода регистрации кровотока в сонной артерии и с помощью метода регистрации кровотока в сонной артерии и с помощью метода регистрации кровотока в сонной артерии.



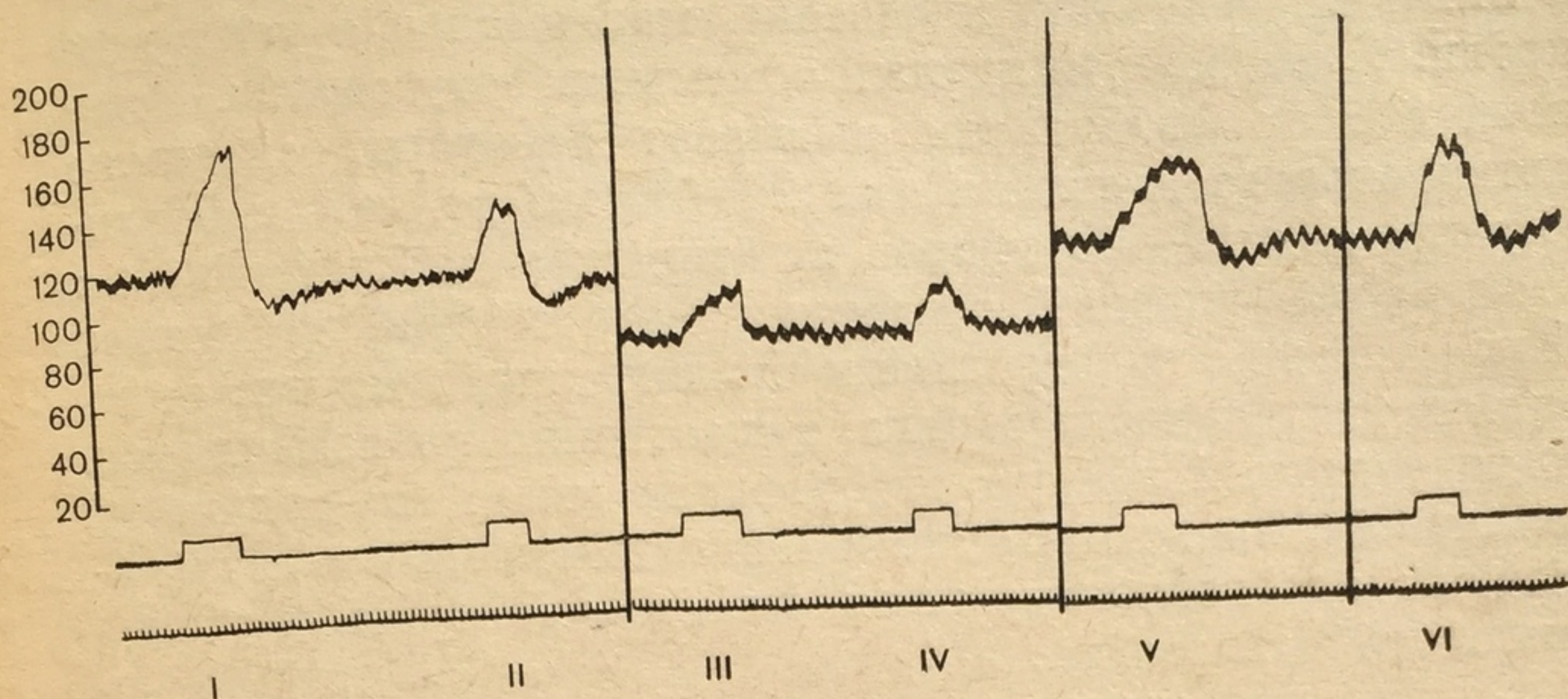


Рис. 39. Влияние азабутирона на вазомоторные рефлексy. Слева направо: рефлекс артериального давления, возникающий в ответ на пережатие сонных артерий (I); рефлекс на электрическую стимуляцию большеберцового нерва (II); I, II — исходный фон, III, IV — через 10 мин после введения азабутирона (5 мг/кг), V, VI — через 90 мин. Масса кота 2,2 кг, наркотизирован уретаном и хлоралозой. По оси ординат — величина АД (мм рт. ст.).

Изучали влияние азабутирона на два вида прессорных вазомоторных рефлексy: сопряженный, возникающий при раздражении большеберцового нерва, собственно вазомоторный рефлекс, возникающий при двустороннем пережатии сонных артерий. Было установлено, что азабутирон подавляет прессорный вазомоторный рефлекс с сонных артерий на 50%, а сопряженный рефлекс на 40% (рис. 39).

Учитывая слабую выраженность адреноблокирующих свойств азабутирона, можно предполагать, что угнетение указанных рефлексy связано с влиянием препарата на центры вазомоторной регуляции.

Влияние азабутирона на холинергические структуры периферии изучали по реакциям артериального давления, возникающим при введении ацетилхолина и раздражении блуждающего нерва. Азабутирон оказался не активным. Можно отметить лишь некоторое уменьшение реакции кровяного давления, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

В опытах на кошках с помощью электромагнитного метода регистрации кровотока в восходящей аорте изучали влияние азабутирона в дозах 2 и 5 мг/кг на деятельность сердца и состояние гемодинамики (Ю. Б. Розанов). Исследовали следующие показатели: артериальное давление, частоту пульса, время систолы и диастолы, объемную



и линейную скорость кровотока, максимальное ускорение крови, ударный и минутный объемы, работу сердца. Установлено, что азабутирон вызывает некоторое снижение артериального давления (на 20—30 мм рт. ст.) и брадикардию (на 15—30 ударов в минуту); снижаются при этом также ударный объем и работа сердца, что может быть связано с гипотензией и брадикардией. Другие показатели деятельности сердца существенно не изменяются. Гипотензивный эффект азабутирона имеет, по-видимому, смешанное происхождение и может зависеть от двух моментов: адреноблокирующих свойств препарата и уменьшения работы сердца.

В отдельной серии опытов на кошках, наркотизированных уретаном с хлоралозой (600 и 40 мг/кг соответственно), изучали влияние азабутирона на артериальное давление, ЭКГ и дыхание в условиях внутривенной инфузии препарата с постоянной скоростью (1 или 2 мг/кг в минуту). В этих условиях артериальное давление постепенно снижалось, при дозах 36—50 мг/кг на ЭКГ отмечалось уменьшение вольтажа комплекса, увеличение зубца R. Гибель животных наступала от остановки дыхания и падения артериального давления до нуля при дозах азабутирона (48—60 мг/кг внутривенно).

Итак, удалось установить, что азабутирон является типичным нейролептиком с быстро проявляющимся эффектом и относительно короткой продолжительностью действия (30—60 мин). Препарат обладает всей совокупностью свойств, характерных для класса нейролептиков: вызывает успокоение, понижение двигательной активности, подавление условных рефлексов и суммационной способности нервной системы, синхронизацию ЭЭГ; проявляет антагонизм по отношению к возбуждающим эффектам фенамина (активация ЭЭГ, двигательное возбуждение), оказывает защитное действие при апоморфиновой рвоте у собак. Влияние азабутирона на сердечно-сосудистую систему и вегетативную иннервацию выражено умеренно. При внутривенном введении препарат вызывает некороткое снижение артериального давления, связанное, по-видимому, с умеренно выраженным адренолитическим действием. Наряду с этим азабутирон обладает тормозящим влиянием на центры вазомоторной регуляции, что сопровождается снижением прессорных сосудистых рефлексов. Можно предполагать, что сочетание свойств азабутирона окажется благоприятным в ходе операций, когда

с целью предупреждения  
слишком возникает необхо  
ческих сосудов и обеспе  
ферическая вазоплегия  
Специальные исслед  
введением азабутирона  
оказывает отрицатель  
животных, кровь и мо  
следования выполнены  
новой).

Полученные данные  
мендации клинического  
лептика кратковремен  
психиатрии.

Показания для клин  
следующие:

- 1) премедикация при  
ских вмешательствах;
- 2) НЛА (в сочетании  
3) в послеоперационн  
4) при острых состоя  
неза.

#### Распределение и ф

Учитывая эксперим  
наступления и кратков  
та азабутирона, предст  
сти его распределения  
в крови, мозге и других  
менения препарата в к  
также данные о скорост  
а также об основных его  
ходимо было разработ  
метод определения азабу  
ния нейролептика в б  
мозг, печень, почки и т.  
Поскольку азабутиро  
структуре молекулы ти  
флюоресцирует, мы оста  
ском методе определения  
и для наших целей дост  
Спектр поглощения азаб  
рентгеновском двухволнов



с целью предупреждения развивающейся тканевой гипоксии возникает необходимость устранить спазм периферических сосудов и обеспечить достаточный кровоток (периферическая вазоплегия).

Специальные исследования с длительным повторным введением азабутирона крысам показали, что препарат не оказывает отрицательного влияния на рост молодых животных, кровь и морфологию внутренних органов (исследования выполнены В. С. Митрофановым и М. Ф. Руновой).

Полученные данные послужили основанием для рекомендации клинического изучения азабутирона как нейролептика кратковременного действия в анестезиологии и психиатрии.

Показания для клинического применения азабутирона следующие:

- 1) премедикация при непродолжительных хирургических вмешательствах;
- 2) НЛА (в сочетании с фентанилом или промедолом);
- 3) в послеоперационном периоде;
- 4) при острых состояниях возбуждений различного генеза.

### Распределение и фармакокинетика азабутирона

Учитывая экспериментальные данные о быстроте наступления и кратковременности нейротропного эффекта азабутирона, представляло интерес изучить особенности его распределения в организме животных и кинетику в крови, мозге и других тканях. Для рационального применения препарата в клинике важное значение имеют также данные о скорости и путях элиминации препарата, а также об основных его метаболитах. Прежде всего необходимо было разработать достаточно чувствительный метод определения азабутирона, пригодный для обнаружения нейролептика в биологическом материале (кровь, мозг, печень, почки и т. д.).

Поскольку азабутирон благодаря отсутствию в его структуре молекулы типичных хромофорных групп не флюоресцирует, мы остановились на спектрофотометрическом методе определения этого соединения как надежном и для наших целей достаточно чувствительном.

Спектр поглощения азабутирона (рис. 40) снимали на дифференциальном двухволновом спектрофотометре Aminco-Chance, тип



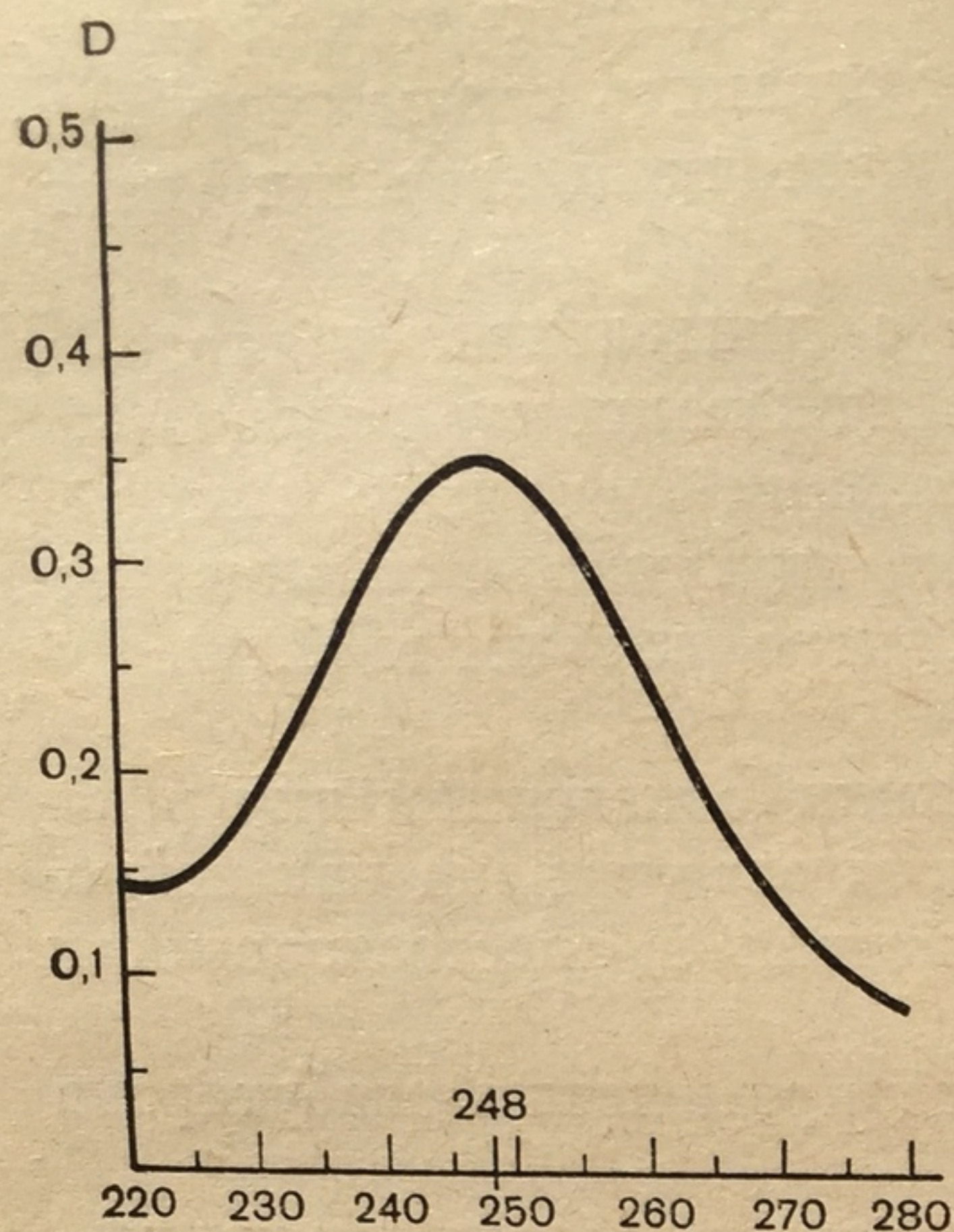


Рис. 40. УФ-спектр поглощения азабутирона.

Оказалось, что при введении в вену азабутирон начинает быстро накапливаться в мозге крыс, при этом его уровень оказывается в несколько раз выше, чем в крови (рис. 41). Представлялось важным выяснить, в какой мере развитие фармакологического действия азабутирона коррелирует с кинетикой его содержания в мозге, печени и крови крыс. Было прослежено развитие каталептического эффекта азабутирона у крыс, которым препарат вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг.

Каталепсия у крыс возникает практически немедленно вслед за введением азабутирона, быстро достигая максимума. Затем интенсивность каталепсии начинает снижаться. Как видно из рис. 42, развитие этого эффекта во времени хорошо коррелирует с кинетикой азабутирона в мозге крыс (Ю. М. Початов, К. С. Раевский, 1976). Представляет интерес вопрос о том, какая концентрация нейролептика в мозге или крови может считаться эффективной, т. е. соответствующей определенному нейротропному эффекту. Из рис. 41 и 42 видно, что максимальному каталептогенному эффекту соответствует концентрация азабутирона, равная 2 мкг на 1 г ткани мозга. Однако эти данные нуждались в проверке другими методами оценки фармакологического эффекта.

Мы воспользовались методикой фенаминовой стереотипии, которая позволяет обнаружить одну из наиболее специфичных для нейролептиков сторон нейротропного

DW-2 в кюветах размером 1 см. Методику определения азабутирона мы разработали совместно с Ю. М. Початовым и Н. В. Егоровым (К. С. Раевский и др., 1976). Извлечение азабутирона основано на повторном экстрагировании препарата гептаном, а затем соляной кислотой и последующим изменением поглощения при  $\lambda = 240$  нм. Извлечение азабутирона, добавленного к гомогенату, составляло 80—90%, чувствительность метода — 0,2 мкг/г.

Оказалось, что при введении в вену азабутирон начинает быстро накапливаться в мозге крыс, при этом его уровень оказывается в несколько раз выше, чем в крови (рис. 41). Представлялось важным выяснить, в какой мере развитие фармакологического

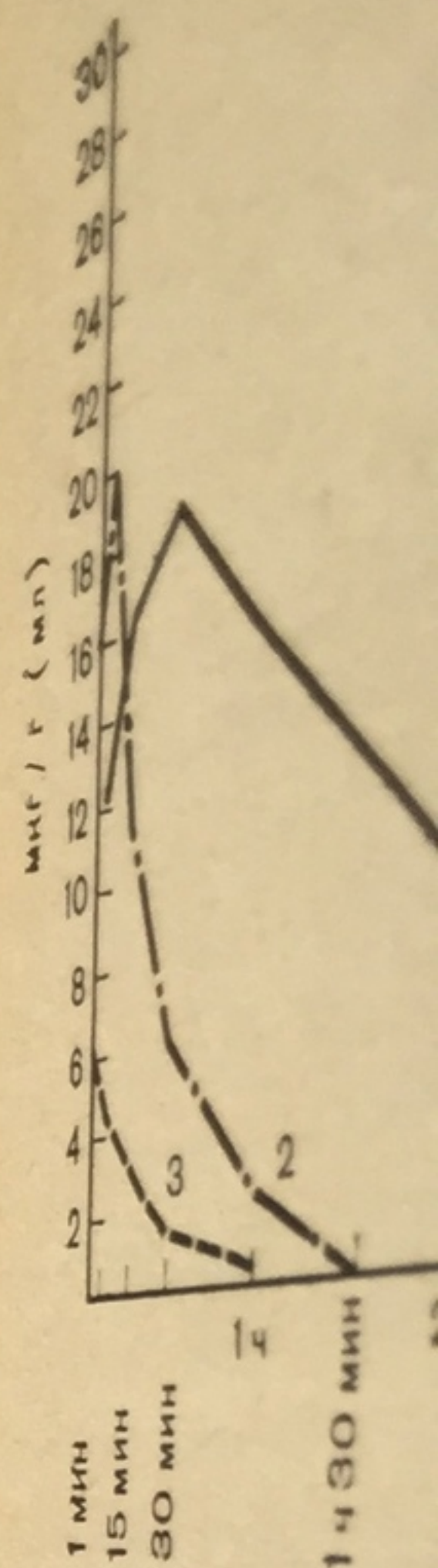


Рис. 41. Накопление азабутирона (2) в крови и (3) в мозге крыс после его внутривенного введения. По оси ординат — концентрация.

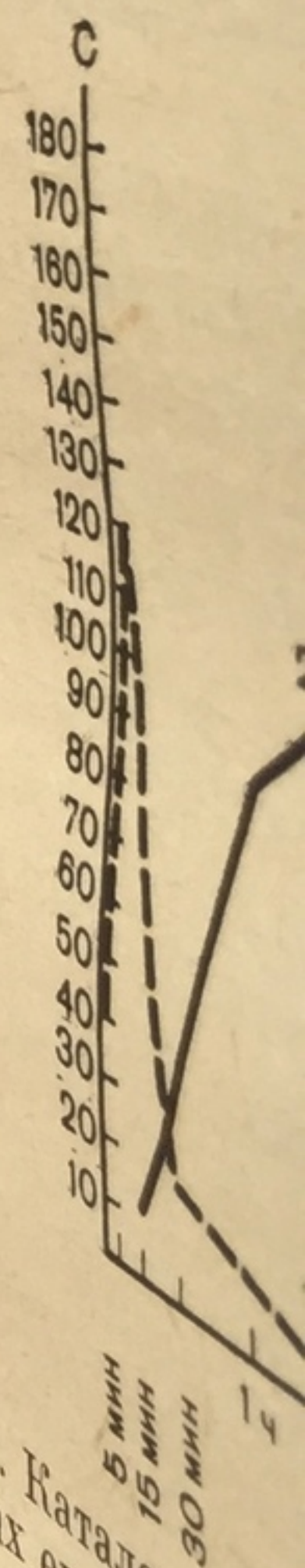


Рис. 42. Каталептический эффект азабутирона (2) в крови и (3) в мозге крыс после его внутривенного введения (10 мг/кг); 2 — в вену (10 мг/кг); 3 — в желудок (10 мг/кг).



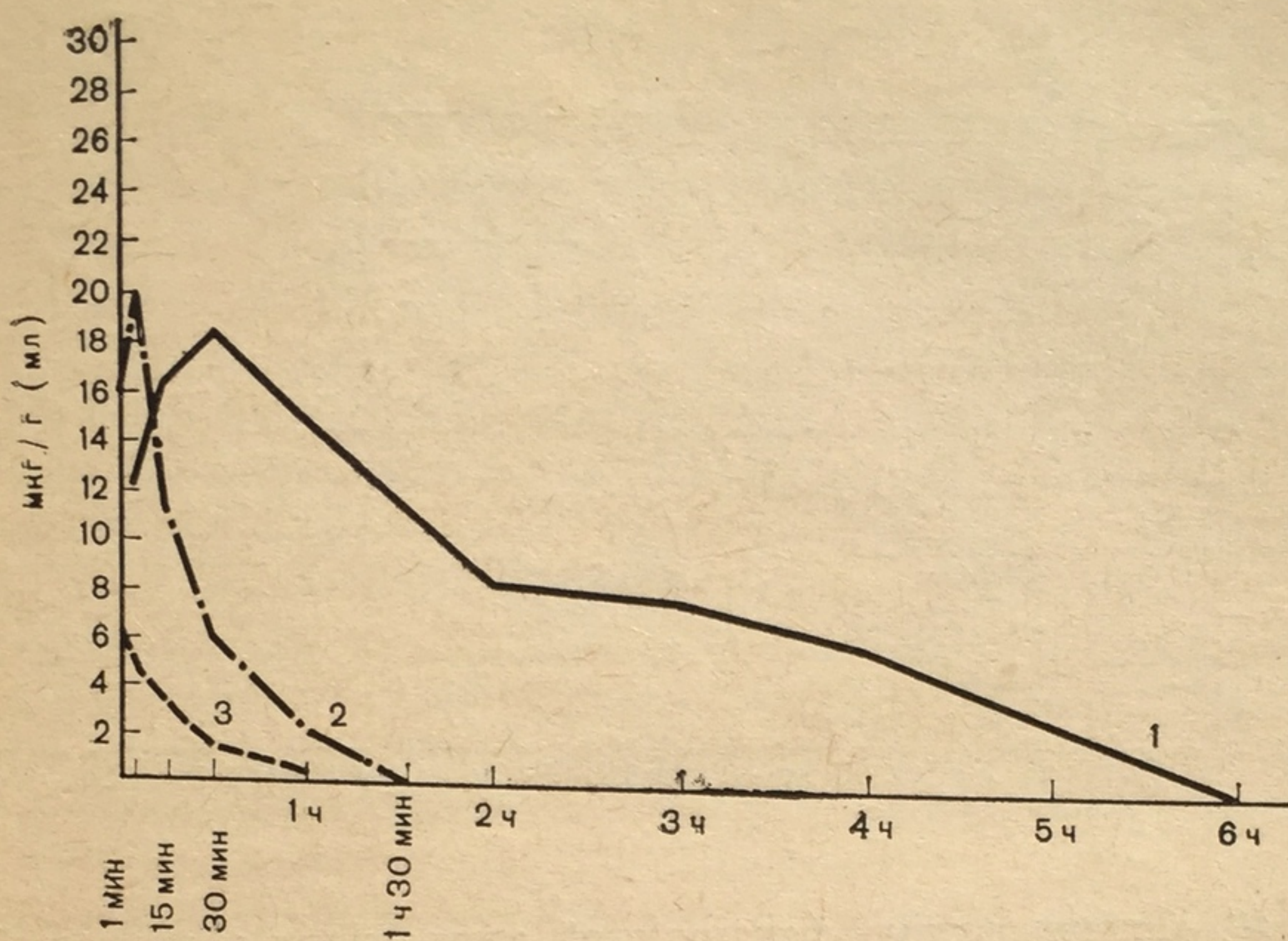


Рис. 41. Накопление азабутирона в печени (1), мозге (2) и крови (3) крыс после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг. По оси ординат — концентрация азабутирона.

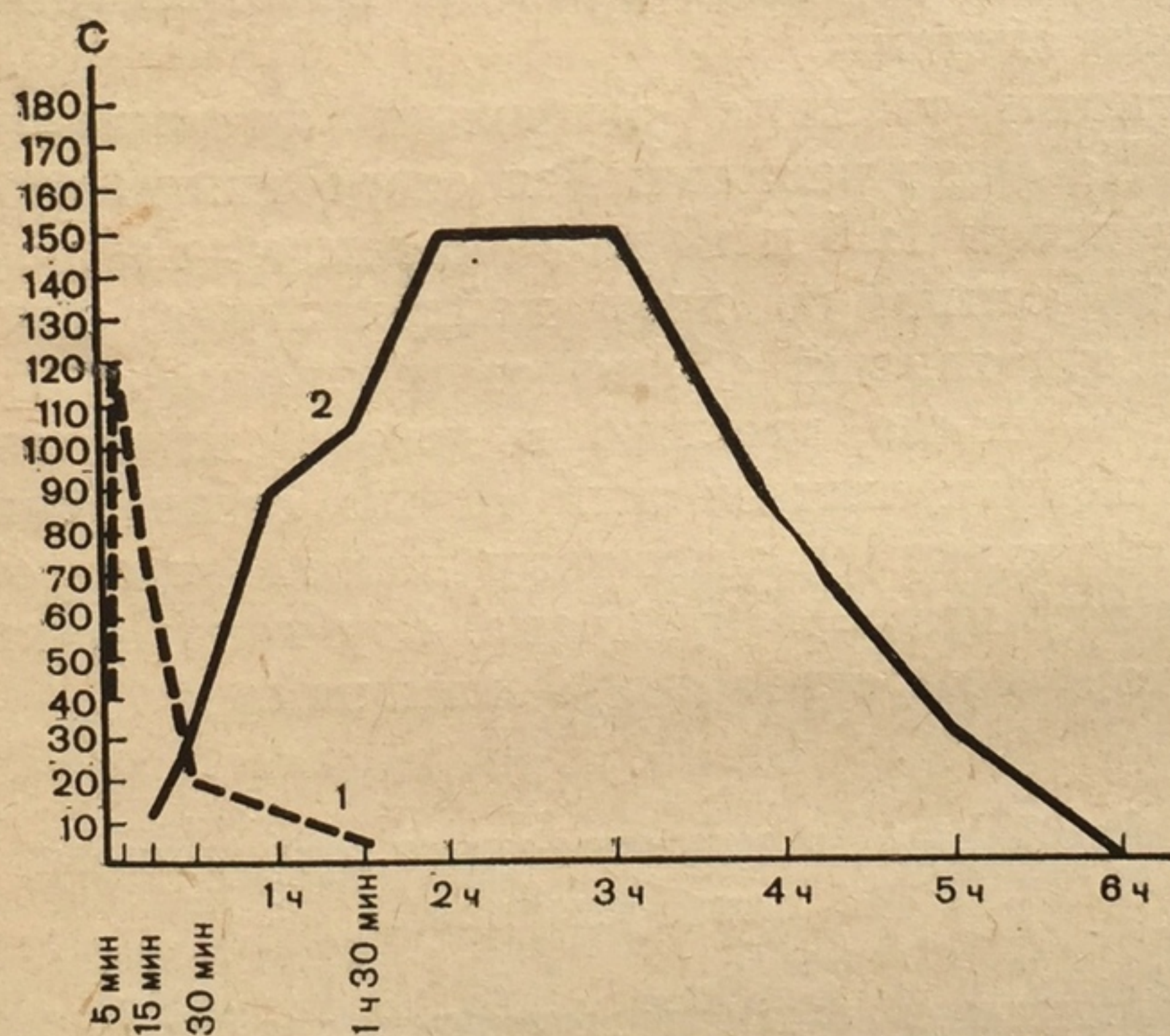


Рис. 42. Каталептический эффект азабутирона у крыс при разных способах его введения.

1 — в вену (10 мг/кг); 2 — per os (50 мг/кг). По оси абсцисс — время после введения азабутирона, по оси ординат — интенсивность катаlepsии (C).



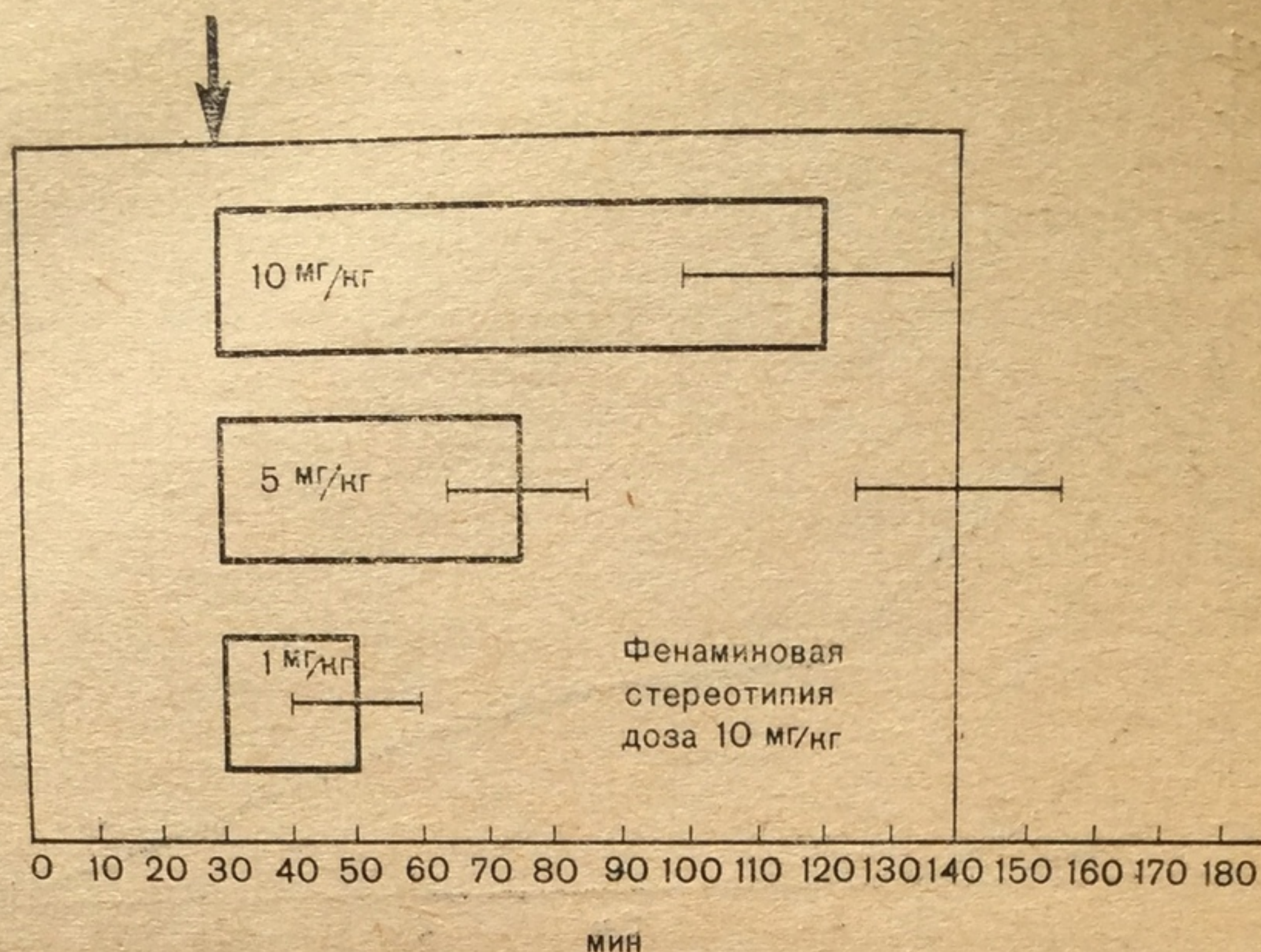


Рис. 43. «Блокирование» фенаминовой стереотипии у крыс азабутироном.

Азабутирон вводили (отмечено стрелкой) на фоне развившейся стереотипии. По горизонтали — время от начала стереотипии.

эффекта — блокирующее влияние на стриатные дофаминергические системы.

Стереотипию у крыс вызывали фенамином в дозе 10 мг/кг. На фоне развившейся стереотипии вводили азабутирон в дозах 1; 5 и 10 мг/кг с тем, чтобы найти минимально эффективную дозу нейролептика, при которой наступает отчетливый «блок» стереотипного поведения.

Из рис. 43 видно, что уже в дозе 1 мг/кг азабутирон вызывает непродолжительный «блок» стереотипии. В мозге крыс при введении этой дозы нейролептика обнаруживается около 2 мкг/г азабутирона. Эту концентрацию можно, таким образом, считать эффективной.

### Особенности клинического применения азабутирона

На основании фармакологических свойств азабутирона можно предполагать, что препарат найдет применение в анестезиологии в качестве нейролептика кратковременного действия для НЛА.

В условиях клиники азабутирон впервые применили в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М. Ф. Владимирского (1970) в



60 170 180

общем комплексе обычных анестезиологических мероприятий, сопутствующих проведению интратрахеального наркоза. Первый опыт клинического изучения азабутирона принадлежит сотрудникам этого института В. Ю. Островскому, Л. Ф. Булановой и Р. В. Мовсесову. Под их наблюдением находилось около 300 больных, у которых азабутирон был применен для премедикации (с промедолом) как препарат, потенцирующий вводный наркоз, в качестве компонента НЛА с промедолом (в двух вариантах — с эндотрахеальным наркозом и в сочетании с местной анестезией), наконец, в послеоперационном периоде с целью купирования возбуждения и снятия болевого синдрома. Эти исследования показали, что азабутирон может найти применение во всех указанных ситуациях, а также в ряде других случаев, в частности при различных диагностических процедурах.

На первом этапе клинических испытаний перед анестезиологами стояли следующие задачи: определить место азабутирона в современном многокомпонентном обезболивании, выработать наиболее эффективную дозировку препарата, произвести ряд исследований, которые позволили бы судить об адекватности обезбоживания, выявить те или иные побочные нежелательные эффекты препарата. Имелось в виду также выяснить вопрос о целесообразности внедрения в клиническую практику отечественных препаратов для НЛА. В связи с этим важно было сравнить азабутирон с дегидробензперидолом и выяснить, в какой степени сочетание азабутирона с отечественным анальгетиком промедолом отвечает требованиям, предъявляемым к методу НЛА.

Прежде всего необходимо было определить клинически эффективную дозу препарата, которая должна в достаточной степени подавлять вегетативные реакции организма в ответ на эмоциональное напряжение, вызываемое предоперационной ситуацией, пока больной еще находится в сознании. Еще более важным является подавление этих реакций в ответ на операционную травму. Основным клиническим показателем адекватности анестезии может служить величина артериального давления у пациента. При недостаточном обезболивании артериальное давление в ответ на стрессорную ситуацию имеет выраженную тенденцию к повышению, что сопровождается развитием периферического сосудистого спазма, повышением периферического сосудистого сопротивления, а следовательно,



значительным уменьшением периферического кровотока. Возникающий при этом недостаток крови в капиллярах способствует развитию кислородного голодания тканей, что в свою очередь влечет за собой активацию анаэробных гликолитических процессов с нарастанием концентрации молочной и пировиноградной кислот, появление гипоксического избытка молочной кислоты и метаболического ацидоза.

Все вышеизложенное делает понятной первостепенную важность отработки адекватной дозы нового нейролептика.

Терапевтический эффект дозы 2 мг/кг был отчетливым, но недостаточным по глубине. Постепенное повышение дозы позволило прийти к выводу, что оптимальной для премедикации и потенцирования вводного наркоза является доза азабутирона, равная 4—5 мг/кг. После введения этой дозы больной становится спокойным, безразличным к происходящему, однако остается ориентированным в обстановке, правильно, хотя и несколько замедленно, отвечает на вопросы. Вызванная эмоциональным напряжением гипертензия исчезает, артериальное давление возвращается к обычному для данного больного уровню. Исчезает спазм периферических сосудов: кожа становится теплой, сухой и розовой, исчезает акроцианоз.

Представлялось важным испытать действие азабутирона при внутримышечном введении, при использовании наиболее удобного пути для целей предоперационной подготовки. Оказалось, что внутримышечное введение дозы, равной 4—5 мг/кг, обеспечивает практически такой же эффект, что и внутривенное введение. Больные успокаивались и доставлялись в операционную без эмоционального напряжения с артериальным давлением, близким к обычным значениям.

Барбитурат для вводного наркоза назначали через 5—7 мин после азабутирона. При этом было отмечено четкое потенцирующее действие препарата. Для получения наркоза требуемой глубины оказалось достаточным ввести от 100 до 250 мг гексенала, что в 2—3 раза меньше обычной дозировки. Тем самым наши предварительные данные о потенцирующих свойствах азабутирона подтвердились в клинике.

Весьма перспективным является использование азабутирона в сочетании с местной анестезией для неполостных операций умеренной травматичности и длительности: со-

стояние больных во время операции  
динамика стабильная, возникающие  
пациентов при сохранении  
результаты получены при про-  
честве средства премедикации  
ских операций.  
В условиях психиатрического  
заялся эффективным средством  
то и маньячно-бредового во-



стояние больных во время операции благоприятное, гемодинамика стабильная, возникает дремотное состояние у пациентов при сохраненном сознании. Интересные результаты получены при применении азабутирона в качестве средства премедикации во время отоларингологических операций.

В условиях психиатрической клиники азабутирон оказался эффективным средством купирования маниакального и маниакально-бредового возбуждения.



## Глава 6

### Фармакология нейролептиков пиперазиновой группы производных фенотиазина

#### Зависимость между химическим строением и нейротропной активностью

Обширная группа нейролептиков фенотиазинового ряда синтезирована на основе разнообразных модификаций структуры молекулы аминазина. Исследования по синтезу новых фенотиазиновых производных, начатые в Институте фармакологии по инициативе академика АМН СССР В. В. Закусова более 15 лет назад, велись главным образом в двух направлениях: создание аналогов аминазина с различными заместителями в положении 2 фенотиазинового кольца молекулы; синтез соединений, отличающихся от аминазина строением боковой цепи в положении 10 фенотиазинового кольца. К этому времени в литературе появились сообщения о высокой нейролептической активности 10-алкилпиперазинилпропильных производных фенотиазина (Rosenkilde, Govier, 1957). Приблизительно тогда же были синтезированы фенотиазиновые производные с трифторметильной группой в положении 2 молекулы (Craig e. a., 1957).

Таким образом, к началу 60-х годов клиническая психофармакология обогатилась новой группой нейролептиков, которые, благодаря своей высокой активности, меньшей в сравнении с аминазином токсичности, значительной избирательности антипсихотического эффекта и ряду других преимуществ расширили возможности лекарственной терапии психических заболеваний (Г. Я. Авруцкий, 1964). Особенно большое значение приобрели фторированные производные фенотиазина. Эти соединения, по многочисленным клиническим данным, обладают наиболее высокой терапевтической эффективностью при лечении психически больных, в частности больных хронической шизофренией.

Учитывая большой интерес к производным фенотиазина со стороны практиков, значительный опыт применения этих препаратов, было в основном представителем этой группы — метеразина, этаперазина, а и сульфеназина — был осуществлен АМН СССР (А. Н. Гриценко, 1964; С. В. Журавлев, 1965; С. В. Журавлев и др., 1965, и др.)<sup>1</sup>. Были изучены свойства соединений, их сравнительная хроническая токсичность (Ю. У. Б. Закиров, 1964; Б. И. Любимов, 1962; К. С. Раевский, 1962; К. С. Ю. В. Буров, 1965; М. Ф. Рунин, 1967; Б. И. Любимов и др., 1970). В этих работах подтвердились данные о нейротропной активности пиперазинного фенотиазина. Кроме того, были установлены закономерности, касающиеся фармакологического спектра этой группы. Изучение различных сторон действия фенотиазинов позволило прийти к заключению, что к этому классу, не обладающему своей характеристике. Для алкилфенотиазина, к которым относятся фенотиазин, является выражаемое влияние на ЦНС, связанное, по мнению В. Г. Агафонов, 1956, с влиянием на восходящую группу мозга. Вместе с тем, клинический опыт применения пиперазиновых групп нейролептиков, в частности фторированных (Г. Я. Авруцкий, 1964), дает факты, выявляющие не угнетающее действие этой группы на центральную нервную систему, не проявляющееся в

<sup>1</sup> Химическая



Учитывая большой интерес к пиперазинилпропильным производным фенотиазина со стороны клиницистов, накопивших значительный опыт их применения, а также потребности практической медицины в эффективных лечебных препаратах, было важно воспроизвести синтез основных представителей этой группы. Синтез 5 препаратов — метеразина, этаперазина, трифтазина, фторфеназина и сульфеназина — был осуществлен в Институте фармакологии АМН СССР (А. Н. Гриценко и др., 1958; С. В. Журавлев и др., 1962, 1965; С. В. Журавлев, А. Н. Гриценко, 1964; С. В. Журавлев, З. И. Ермакова, 1964; С. В. Журавлев, 1965; С. В. Журавлев, В. В. Шавырина, 1965, и др.)<sup>1</sup>. Были изучены фармакологические свойства соединений, их сравнительная активность, острая и хроническая токсичность (Ю. И. Вихляев, 1958, 1965; У. Б. Закиров, 1961; Б. И. Любимов, 1961; Б. И. Любимов, К. С. Раевский, 1962; К. С. Раевский и др., 1964; Ю. В. Буров, 1965; М. Ф. Рунова, 1965; К. С. Раевский, 1967; Б. И. Любимов и др., 1971, и др.). В этих исследованиях подтвердились данные литературы о высокой нейротропной активности пиперазиновых производных фенотиазина. Кроме того, были установлены новые факты и закономерности, касающиеся особенностей психофармакологического спектра этой группы соединений.

Изучение различных сторон действия нейролептиков позволило прийти к заключению, что вещества, относящиеся к этому классу, не однородны по фармакологической характеристике. Для алифатических производных фенотиазина, к которым относится аминазин, наиболее характерным является выраженное общеугнетающее действие на ЦНС, связанное, по-видимому, с тормозящим влиянием на восходящую активирующую систему ствола мозга (В. Г. Агафонов, 1956; Niebel e. a., 1954).

Вместе с тем, клинический опыт применения нейролептиков пиперазиновой группы свидетельствует о том, что эти препараты, в частности трифтазин, не обладают выраженным депримирующим действием, свойственным аминазину (Г. Я. Авруцкий, 1964). С этим согласуются некоторые факты, выявленные в эксперименте. Нейролептики данной группы не угнетают восходящую активирующую систему ствола мозга (Э. С. Толмасская, Т. С. Мельникова, 1969), не проявляют избирательного антагонизма по

<sup>1</sup> Химическая структура соединений приведена в табл. 6.



отношению к активирующему ЭЭГ действию 5-окситриптофана (Р. У. Островская, 1966) и т. д. Эти данные поставили под сомнение гипотезу, согласно которой механизм действия фенотиазиновых нейролептиков связан с блокированием адренергического субстрата восходящей активирующей системы ствола мозга (Niebel e. a., 1954).

Таким образом, не только клинические наблюдения, но и экспериментальные данные свидетельствуют о разграничении спектра нейролептиков по крайней мере на два компонента их действия — общий и избирательный. В этом плане было целесообразно оценить основные пиперазиновые нейролептики.

Следует отметить, что и психиатры пришли к необходимости разграничения в спектре нейролептиков общего и избирательного компонентов, общеугнетающего (седативного) и элективного антипсихотического действия (Г. Я. Авруцкий, 1967). С другой стороны, Janssen с соавторами (1965) предложили метод графического изображения «профиля» нейролептиков на основании фармакологической активности каждого вещества, оцененной по разным экспериментальным тестам.

Нам представлялось важным изучить особенности спектра пиперазиновых нейролептиков в зависимости от их химического строения, в частности выявить черты сходства и различия между представителями этой группы и аминазином.

Исследования были выполнены с помощью двух методов — потенцирования наркотического эффекта тиопентал-натрия и теста ФГА (см. главу 3). Тест потенцирования эффекта подпороговой дозы тиопентал-натрия позволяет выявить и количественно оценить общеугнетающее, седативное действие вещества (Winter, 1948), антагонизм с фенамином дает возможность судить об избирательности нейротропного эффекта (Knoll, 1961).

В качестве критерия потенцирующего эффекта веществ использовали кривую зависимости доза—эффект с последующим вычислением ЭД<sub>50</sub> вещества-потенциатора. Из данных табл. 22 видно, что пиперазиновые нейролептики отчетливо потенцируют действие тиопентал-натрия, причем этот эффект, как правило, развивается в диапазоне относительно высоких для этих веществ доз — от 2 до 10 мг/кг. Обращает внимание, что почти все вещества обладают приблизительно одинаковой активностью. Исключение составляет фторфеназин, значительно превос-

Метеразин  
Этаперазин  
Трифтазин  
Фторфеназин  
Сульфеназин  
Аминазин

ходящий по эффективн  
параты.

Этаперазин, трифтазин  
ности к аминазину, мете

2,3 раза превосходит ам

Сравнение тех же ве

вует об ином соотношен

ки этой группы оказали

преждеднии двигательн

ленного введением фена

полученных данных для

вая доза—эффект (рис.

ности вещества как ант

ЭД<sub>50</sub>, т. е. доза, соотв

2 раза по сравнению с

Из рис. 44 видно, что

способности предупредить

обладают фторфеназин

Близок, но все же уст

эффффективный в до

вываясь на полученн

приближением) выр

5 пиперазиновых ней

назина, трифтазина, э

1:5:10:10:15. Как

В отличие от ЭД<sub>50</sub>, г

как такового, а количест

мым эффектом.



Таблица 22

Сравнительная активность нейролептиков  
пиперазиновой группы по тесту потенцирования  
наркотического эффекта тиопентал-натрия

Вещество	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг
Метеразин	6 (4,65 ÷ 7,75)
Этаперазин	2,5 (1,98 ÷ 3,15)
Трифтазин	2,6 (1,53 ÷ 4,42)
Фторфеназин	1,0 (0,66 ÷ 1,1)
Сульфеназин	2,6 (1,49 ÷ 4,52)
Аминазин	2,3 (1,85 ÷ 2,85)

ходящий по эффективности потенцирования другие препараты.

Этаперазин, трифтазин и сульфеназин близки по активности к аминазину, метеразин уступает, а фторфеназин в 2,3 раза превосходит аминазин.

Сравнение тех же веществ по тесту ФГА свидетельствует об ином соотношении их активности. Все нейролептики этой группы оказались высокоэффективными в предупреждении двигательного возбуждения мышей, обусловленного введением фенамина (см. табл. 10). На основании полученных данных для каждого вещества построена кривая доза—эффект (рис. 44), а в качестве критерия активности вещества как антагониста фенамина использована ЭД<sub>0,5</sub>, т. е. доза, соответствующая подавлению ФГА в 2 раза по сравнению с контрольной величиной<sup>1</sup>.

Из рис. 44 видно, что наибольшей активностью по способности предупреждать фенаминовое возбуждение мышей обладают фторфеназин, этаперазин и трифтазин. Их эффекты развиваются в диапазоне доз от 0,04 до 0,25 мг/кг. Близок, но все же уступает им по активности сульфеназин, эффективный в дозах, равных 0,125—0,5 мг/кг. Основываясь на полученных данных, можно (с небольшим приближением) выразить соотношение активности 5 пиперазиновых нейролептиков — метеразина, сульфеназина, трифтазина, этаперазина и фторфеназина — как 1:5:10:10:15. Как было показано в главе 3, это соот-

<sup>1</sup> В отличие от ЭД<sub>50</sub>, где имеется в виду не измерение эффекта как такового, а количество животных (в процентах) с наблюдаемым эффектом.



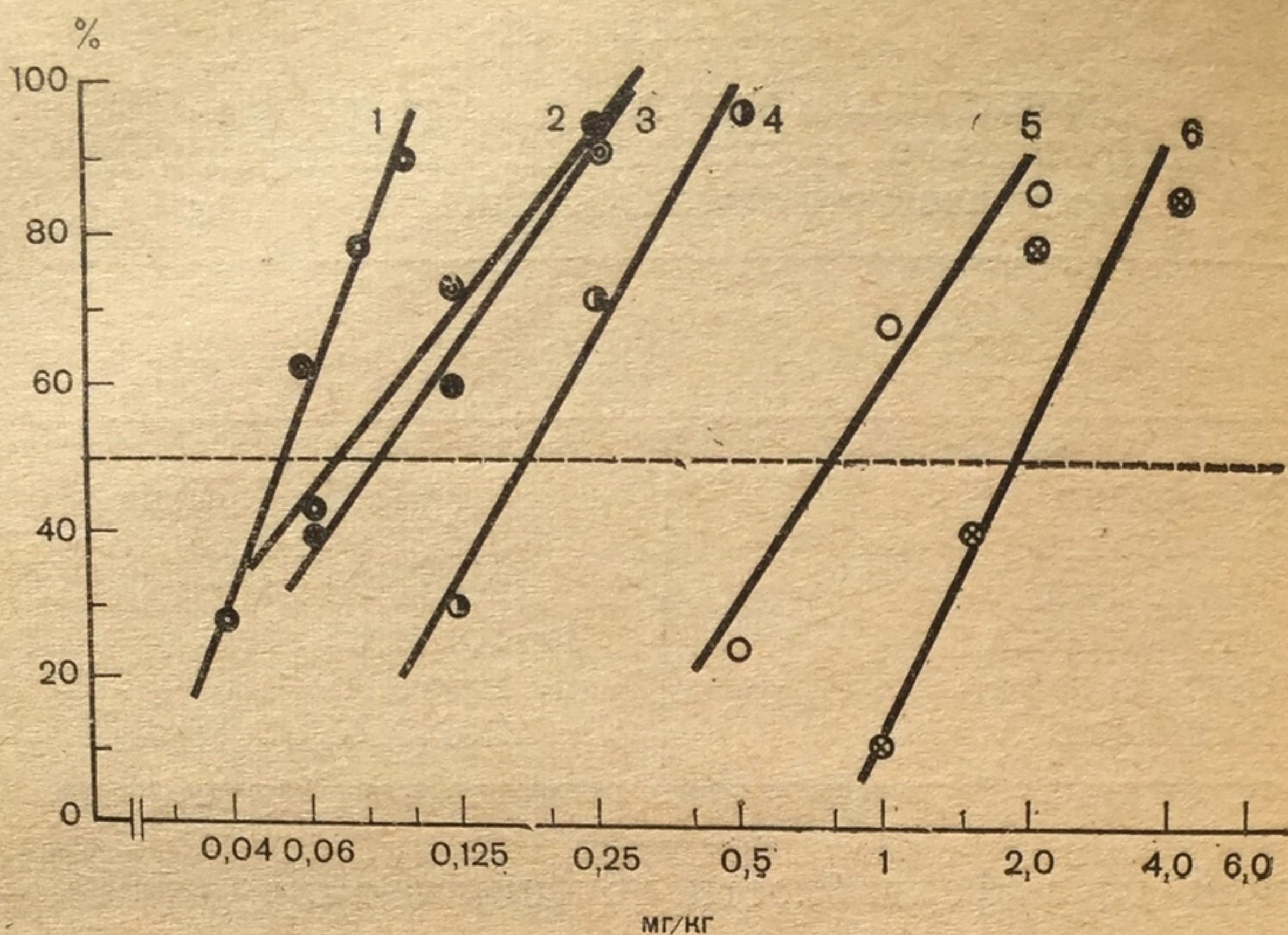


Рис. 44. Относительная активность некоторых фенотиазиновых нейрорептиков по антагонизму с возбуждающим эффектом фенамина.

1 — фторфеназин; 2 — этаперазин; 3 — трифтазин; 4 — сульфеназин; 5 — метеразин, 6 — аминазин. По оси абсцисс — дозы (логарифмическая шкала), по оси ординат — угнетение ФГА мышей.

ношение хорошо коррелирует с антипсихотической эффективностью тех же веществ в клинике.

Рассмотрим некоторые закономерности связи между химическим строением и нейротропной активностью этих соединений. По структурным особенностям молекул представители данной группы отличаются между собой двумя признаками: характером заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца (X) и строением остатка боковой цепи (R). В зависимости от указанных структурных особенностей нейротропная активность соединений изменяется по-разному. Изменение фармакологической активности веществ при замене радикала в положении 2 фенотиазинового кольца молекулы представлено в табл. 23 на примере трех пар соединений: метеразин—трифтазин, этаперазин—фторфеназин и метеразин—сульфеназин. В первых двух случаях имеет место переход от хлорзамещенного соединения к трифторметильному производному, в последней — замена хлора на диметилсульфамидную группу. Сравнение активности соединений проведено по двум показателям: потенцированию наркотического эффек-



та тиопентал-натрия и антагонизму с фенаминовым возбуждением.

Как видно из данных табл. 23, при переходе от хлора к трифторметильной или диметилсульфамидной группе активность вещества увеличивается, причем сравнение активности соединений по двум разным тестам показывает, что это увеличение проявляется неодинаково. Прежде всего активность всех пар соединений по тесту потенцирования возрастает приблизительно одинаково (в 2,3—2,5 раза), что свидетельствует о равномерном усилении общеугнетающего эффекта у трифтазина и сульфеназина в сравнении с метеразином, фторфеназина в сравнении с этаперазином. Активность соединений по тесту антагонизма с фенамином, отражающему их центральный «адрено-блокирующий» эффект, изменяется иначе: трифтазин более чем в 9,3 раза превосходит метеразин, сульфеназин — в 4,4 раза, в то время как фторфеназин оказывается лишь незначительно активнее своего хлорзамещенного аналога этаперазина. Таким образом, изменение нейротропной активности в данном ряду соединений неоднородно как в количественном, так и в качественном отношении. Последнее проявляется, в частности, в том, что благодаря неравномерному смещению разных сторон действия веществ происходит своеобразная «деформация» их нейрофармакологического спектра.

Так, в спектре трифтазина наиболее характерной является слабая выраженность общеугнетающего компонента, в то время как фторфеназину наряду с высокой избирательностью действия свойствен довольно отчетливо выраженный седативный эффект. Эти данные согласуются с наблюдениями клиницистов-психофармакологов (Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, 1970). Другое представляющее интерес направление исследований — это изучение связи между структурой боковой цепи молекулы фенотиазиновых производных и их нейротропной активностью.

Были сопоставлены активность нейролептиков в сочетаниях метеразин—этаперазин и трифтазин—фторфеназин, где каждый член сравниваемой пары отличается от другого только одним признаком — «утяжелением» боковой цепи молекулы на одно метиленовое звено и гидроксильный радикал ( $-\text{CH}_3$  — у метеразина и трифтазина;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  — у этаперазина и фторфеназина). Данные о сравнительной активности этих веществ приведены в табл. 24.



Таблица 23

Зависимость нейротропной активности от характера заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца

Вещество	X	Тест потенцирования		Тест антагонизма с фенамином	
		ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	относительная активность	ЭД <sub>0,5</sub> , мг/кг	относительная активность
Метеразин	Cl	6,0	1	0,8	1
Трифтазин	CF <sub>3</sub>	2,6	2,3	0,086	9,3
Этаперазин	Cl	2,5	1	0,072	1
Фторфеназин	CF <sub>3</sub>	1,0	2,5	0,052	1,4
Метеразин	Cl	6,0	1	0,8	1
Сульфеназин	SO <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,6	2,3	0,18	4,4

Таблица 24

Зависимость нейротропной активности от структуры боковой цепи в ряду некоторых пиперазиновых производных фенотиазина

Вещество	R	Тест потенцирования		Тест антагонизма с фенамином	
		ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	относительная активность	ЭД <sub>0,5</sub> , мг/кг	относительная активность
Метеразин	CH <sub>3</sub>	6,0	1	0,8	1
Этаперазин	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —OH	2,5	2,4	0,072	11
Трифтазин	CH <sub>3</sub>	2,6	1	0,086	1
Фторфеназин	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —OH	1,0	2,6	0,052	1,65

Как видно из табл. 24, изменения в структуре боковой цепи фенотиазинового кольца молекулы, так же как и рассмотренные выше изменения строения заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца, сопровождаются неодинаковыми сдвигами нейротропной активности соединений. Переход к удлиненной боковой цепи ведет к возрастанию активности, которое приблизительно одинаково выражено по отношению к общеугнетающему действию веществ (увеличение активности в 2,4—2,6 раза) и резко отличается при сравнении веществ по их антагонизму с фенамином. Этаперазин оказывается в 11 раз активнее метеразина, в то время как аналогичное структурное



и от характера  
фенинового кольца

ЭД <sub>0,5</sub> мг/кг	относи- тельная актив- ность	Тест антагонизма с фенамином	
		ЭД <sub>0,5</sub> мг/кг	относи- тельная актив- ность
3	0,8	0,086	1
5	0,072	0,052	9,3
3	0,8	0,18	1,4
			4,4

ти от структуры  
пиперазиновых  
ина

ЭД <sub>0,5</sub> мг/кг	относи- тельная актив- ность	Тест антагонизма с фенамином	
		ЭД <sub>0,5</sub> мг/кг	относи- тельная актив- ность
4	0,8	0,072	1
6	0,086	0,052	11
			1,65

в структуре боковой  
улы, так же как и  
оения заместителя в  
ьца, сопровождаются  
ной активности соеди-  
вой цепи ведет к воз-  
лизительно одинаково  
нетающему действию  
2,4—2,6 раза) и резко  
по их антагонизму с  
в 11 раз активнее  
ичное структурное

изменение в случае трифтазина и фторфеназина ведет лишь к незначительному увеличению эффекта. Сравнение данных, приведенных в табл. 23 и 24, показывает, что два различных пути модификации структуры соединения приводят к одному и тому же результату. Иными словами, переход от метеразина к трифтазину или этаперазину значительно увеличивает активность соединения, чего не наблюдается при аналогичном переходе от этаперазина к фторфеназину (см. табл. 23) или от трифтазина к фторфеназину (см. табл. 24). Объяснение этих явлений следует искать, очевидно, в физико-химических особенностях фенотиазиновых производных (Ф. Н. Пирназарова и др., 1967). Известно, в частности, что переход к трифторметильной группе увеличивает электроноакцепторные свойства соединения. Это, как правило, сопровождается повышением активности в ряду фенотиазиновых производных (Gordon, 1967).

Подобное объяснение приложимо, по-видимому, и к паре соединений метеразин—этаперазин, где увеличение активности достигается за счет «утяжеления» боковой цепи молекулы. Труднее объяснить отсутствие пропорционального возрастания активности при переходе от этаперазина и трифтазина к фторфеназину. Дело, очевидно не только в том что первые два нейрорептика сами по себе высокоактивны.

В общих чертах установленные закономерности связи между строением и нейротропной активностью в ряду пиперазиновых производных фенотиазина совпадают с данными литературы, но имеются и существенные отличия, связанные с большей чувствительностью и качественной неоднородностью использованных нами методов исследования. Так, согласно наблюдениям Tedeschi и соавторов (1961), трифлуоперазин и перфеназин обладают одинаковой активностью в отношении угнетения условно-оборотительного рефлекс у крыс и превосходят прохлорперазин в 4, а хлорпромазин в 11,9 раза. По нашим данным, полученным с помощью методики фенаминового возбуждения мышей, соотношение эффективных доз трех названных нейрорептиков составляет приблизительно 1:1:10. Вместе с тем по выраженности седативного эффекта они только в 2 раза активнее метеразина.

Изучение закономерностей связи между строением молекулы и фармакологической активностью пиперазиновых производных фенотиазина позволяет заключить, что



всем представителям этой группы соединений присущи некоторые общие черты, причем эта общность фармакологических свойств препаратов подтверждается и многочисленными клиническими исследованиями. Основные особенности пиперазиновой группы нейролептиков можно кратко определить как сочетание высокой антипсихотической активности с незначительным (или полностью отсутствующим) седативным компонентом, а также выраженным влиянием на экстрапирамидную систему мозга. Типичным и, пожалуй, наиболее широко используемым в клинике представителем этой группы является трифтазин.

### Фармакологические свойства трифтазина

Опыт клинической психофармакологии свидетельствует о том, что среди многочисленных психотропных веществ, применяющихся для лечения душевных заболеваний, имеется несколько основных препаратов, к которым наряду с аминазином в первую очередь относится трифтазин. Успешное применение этого препарата в клинике, как и обширная литература, посвященная трифтазину, свидетельствуют о том, что этим препаратом лечат не менее 30—40 % всех больных шизофренией, подлежащих нейролептической терапии (Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, 1970). Следует отметить, что соотношение между числом больных, регулярно получающих аминазин и трифтазин, непрерывно изменяется в пользу трифтазина. Столь широкое применение трифтазина обусловлено ценными свойствами препарата, в первую очередь высокой и стойкой эффективностью, достаточной терапевтической широтой, относительно малой токсичностью.

Препарат, химически соответствующий трифтазину, был синтезирован в 1957 г. (Craig e. a.) и назван стелазин. В 1958 г. его применили для лечения шизофрении. Стелазин получил весьма благоприятную оценку клиницистов, отметивших его высокую эффективность как антипсихотического средства, особенно при лечении галлюцинаторно-бредовой формы шизофрении (Forrester, 1958; Kinross-Wright, 1959, и др.). Вскоре после этого стелазин был испытан в клиниках Советского Союза, где также получил высокую оценку как препарат, превосходящий по эффективности терапевтического воздействия все другие известные в то время средства, особенно при лечении хронических форм шизофрении (Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович,

1962, и др.). Высокая эффективность для клинического применения в широком диапазоне доз для синтеза и широкого применения соединения, идентичного трифтазину (стелазину), выпущенного в Институте фармакологии и токсикологии с сотрудниками (И. Я. Гурович, И. Я. Гурович, и др.).

Строение и физико-химические свойства. Трифтазин является дигидрохлоридом 4-пропил-2-трифторметил-5-метил-1-пиперазина. Он представляет собой белое кристаллическое вещество с зеленоватым оттенком, слабым запахом. Легко растворим в спирте, практически нерастворим в воде. Температура плавления трифтазина 480,4°С.

Общее действие. По химическому строению трифтазин имеет много общего с производными фенотиазина. После введения в организм животных (белые мыши) препарат вызывает депрессию. Эти явления отчетливо проявляются при введении препарата в дозах, близких к максимальной. Катаlepsia (жесткость) проявляется через 3 ч после введения препарата. Характерная для действия трифтазина депрессия проявляется в виде снижения координации движений, вызывая резкое падение активности животного. В то же время трифтазин в той же дозе вызывает на 1—1,5°С.



1962, и др.). Высокая эффективность препарата и единодушное мнение клиницистов о необходимости его более широкого применения в нашей стране послужили поводом для синтеза и широкого фармакологического изучения соединения, идентичного зарубежному трифлуоперазину (стелазину), выпускаемому фирмой «Smith, Kline & French Laboratories». В итоге исследований, проведенных в Институте фармакологии АМН СССР С. В. Журавлевым с сотрудниками (1965), был синтезирован и передан для фармакологического, а затем и клинического изучения препарат, названный трифтазином. Фармакологическое исследование этого соединения показало, что по нейротропной активности оно полностью соответствует зарубежному трифлуоперазину, что вскоре было подтверждено при клиническом изучении, проведенном в Институте психиатрии АМН СССР и Московском научно-исследовательском Институте психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР.

**Строение и физико-химические свойства.** Трифтазин является дигидрохлоридом 10-[ $\gamma$ -(1'-метилпиперазинил-4')-пропил]-2-трифторметилфенотиазина. Это белый с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле. Температура плавления трифтазина 231—234°C, молекулярная масса 480,4.

**Общее действие.** По характеру действия на ЦНС трифтазин имеет много общего с другими пиперазиновыми производными фенотиазина — этаперазином и метеразином. После введения трифтазина экспериментальные животные (белые мыши и крысы, кролики) успокаиваются, у них подавляется ориентировочная активность, каталепсия. Эти явления отчетливо выражены уже при использовании препарата в дозе, равной 0,5 мг/кг (внутрибрюшинно). Каталепсия развивается постепенно, достигая максимума через 3 ч после введения вещества.

Характерная для действия аминазина мышечная релаксация при применении трифтазина практически отсутствует и проявляется лишь при введении больших доз препарата; животные сохраняют правильную походку и координацию движений. Так, аминазин в дозе 5 мг/кг вызывает резкое падение температуры тела, в то время как трифтазин в той же дозе снижает температуру тела всего на 1—1,5°C. Ранее это свойство мы отмечали и у



других нейролептиков пиперазиновой группы (Б. И. Любимов, К. С. Раевский, 1962).

**Влияние на ЦНС.** Для оценки центрального действия трифтазина использовали различные методы: наблюдение за оборонительными и элементарными условными рефлексами, тест ФГА, регистрацию ЭЭГ.

У белых крыс был выработан условный рефлекс избегания на звук. В ответ на условный сигнал крыса должна была выпрыгнуть на край экспериментальной камеры, избежав тем самым болевого раздражения. После введения вещества крыса не выпрыгивала из камеры до тех пор, пока на пол камеры не подавалось электрическое раздражение.

По влиянию на условный рефлекс избегания трифтазин сравнивали с аминазином, для которого этот эффект хорошо известен (Courvoisier e. a., 1953). Критерием для сравнения двух веществ была ЭД<sub>50</sub>, т. е. такая доза, при которой у 50% животных имеет место полное торможение условной реакции. Как видно из табл. 25, трифтазин оказался в 12 раз активнее аминазина.

Таблица 25

Сравнительная активность трифтазина и аминазина по некоторым видам центрального действия  
(К. С. Раевский и др., 1964)

Тесты	Вид животных	Аминазин		Трифтазин	
		ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	относительная активность	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	относительная активность
Условный рефлекс избегания	Крысы	2,2 (1,53÷3,14)	1	0,18 (0,09÷0,35)	12,2
ФГА	Мыши	1,9	1	0,086	22
Каталепсия	Крысы	3,2	1	0,6	3,7
Потенцирование наркотического эффекта тиопентал-натрия	Мыши	2,3 (1,85÷2,85)	1	2,6 (1,53÷4,42)	0,9
Миорелаксация		1,83 (1,55÷2,16)	1	3,2 (2,14÷4,8)	0,57

Еще более четко различие в активности трифтазина и аминазина по их влиянию на ФГА.

Аминазин и трифтазин вводили мышам в возрастающих дозах за 1 ч до инъекции фенамина в дозе 20 мг/кг. Через 15 мин начи-



нали регистрацию двигательной активности и проводили ее в течение часа. За ЭД<sub>0,5</sub> нейролептика принимали в этом случае дозу, которой соответствовало снижение ФГА на 50% от исходного уровня, установленного в контрольных экспериментах. Миорелаксантное действие оценивали по методике «вращающегося стержня».

Как видно из табл. 25, трифтазин по влиянию на ФГА превосходит аминазин в 22 раза. По тесту потенцирования эффекта тиопентал-натрия трифтазин не превосходит аминазин, а по способности вызывать состояние катаlepsии оказывается активнее в 3,7 раза. Аминазин и трифтазин вызывали у мышей релаксацию и нарушение локомоции, что приводило к падению животных со стержня.

По выраженности миорелаксантного действия трифтазин уступает аминазину приблизительно в 2 раза. Это можно рассматривать как одно из проявлений большей избирательности нейролептического эффекта трифтазина в сравнении с аминазином.

Известно, что аминазин тормозит осуществляемую при участии восходящей активирующей системы мозга реакцию десинхронизации ЭЭГ в ответ на афферентное раздражение (В. Г. Агафонов, 1956; Niebel e. a., 1954, и др.). Как показали опыты, проведенные на ненаркотизированных кроликах с хронически вживленными корковыми электродами, трифтазин подавляет реакцию пробуждения в ЭЭГ в ответ на звуковое раздражение при дозах 2—4 мг/кг внутривенно и не превосходит в этом отношении аминазин, который в этой дозе также блокирует реакцию пробуждения. Меньшие дозы трифтазина оказались неэффективными. Представлялось интересным изучить влияние трифтазина на фенаминовую активацию ЭЭГ, которую принято рассматривать как следствие возбуждения центральных адренореактивных структур мозга (Brodie e. a., 1959). Это позволяет использовать ЭЭГ в качестве экспериментальной модели, удобной для оценки фармакологических воздействий. Трифтазин сравнивали в указанном отношении с другими известными нейролептиками: аминазином и фторфеназином. В дозе, соответствующей полному предупреждению центрального стимулирующего эффекта фенамина, аминазин оказывает выраженное синхронизирующее влияние на ЭЭГ, фторфеназин таким эффектом не обладает, напоминая в этом отношении трифтазин. Для получения синхронизирующего эффекта дозу фторфеназина приходится увеличивать до 0,25 мг/кг, хотя полного блокирования реакции «пробуж-



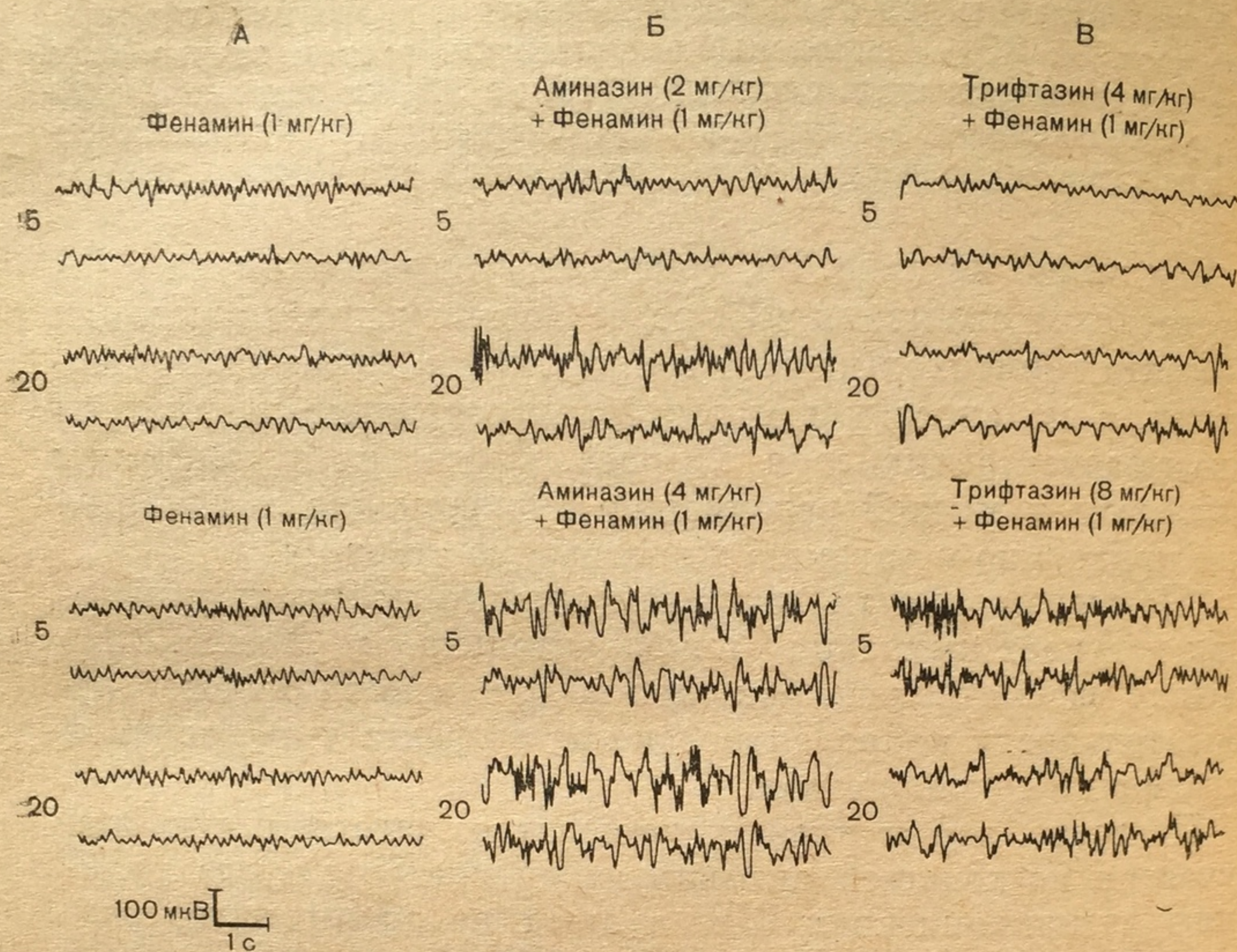


Рис. 45. Антагонизм нейролептиков разного типа с фенамином (по данным ЭЭГ).

А — контроль, фенамин в дозе 1 мг/кг в вену. Б, В — то же на фоне предварительного введения нейролептиков в средних (верхний ряд) и больших дозах (нижний ряд). Сенсомоторная и зрительные области коры мозга ненаркотизированного кролика через 5 и 20 мин (цифры слева) после введения фенамина.

дения» в ответ на звуковое раздражение при этом не наступает.

Аминазин уже в дозе, равной 2 мг/кг, проявляет отчетливый синхронизирующий эффект, на фоне которого фенаминовая активация ЭЭГ почти не развивается (рис. 45, Б,верху). При увеличении дозы синхронизация ЭЭГ становится более выраженной, реакция на введение фенамина отсутствует (нижняя часть рис. 45). В противоположность этому трифтазин в дозе 4 мг/кг не предупреждает фенаминовой активации ЭЭГ (рис. 45, В,верху), хотя синхронизирующий эффект имеет место. Для блокирования фенаминовой активации ЭЭГ дозу трифтазина необходимо увеличить до 8 мг/кг (рис. 45, В,внизу).

Интересно отметить, что предупреждение фенаминового двигательного возбуждения у мышей (см. табл. 25) достигается введением аминазина в тех же дозах — 2—4 мг/кг,

а трифтазина — 0,25 мг/кг. Степень избирательности действия фенамина по поведению, указывает на опрделенных адренергических эффектах фенамина. В аналогичных условиях кролика фторфеназин, эффект проявляется в допреждает фенаминовую бл1 мг/кг. Для полного блдозу необходимо увеличит

Та

Антагонизм нейролептиков с стимуляторами

Вещество	Антагонизм	
	тест ФГ	
Аминазин		2
Трифтазин		0
Фторфеназин		0

Полученные результаты на основе указанных эффектов адренергических противорвотное действие на изучали на 6 собак. Внутривенно в дозе 0,02 г у 95% животных.

Трифтазин вводили внутривенно по чистоте результатов учитывали по чистоте было полным. Каждую возможность привыкания к препарату в табл. 27.

Полученные данные по антиэметической активности превосходящего в это



а трифтазина — 0,25 мг/кг, что свидетельствует о высокой степени избирательности антагонизма между трифтазином и фенамином по поведенческим проявлениям и, по-видимому, указывает на определенную гетерогенность центральных адренергических структур, принимающих участие в этих двух разных проявлениях стимулирующего эффекта фенамина.

В аналогичных условиях опытов с регистрацией ЭЭГ кролика фторфеназин, эффект которого по тесту ФГА у мышей проявляется в дозе 0,1 мг/кг (табл. 26), предупреждает фенаминовую активацию ЭЭГ, начиная с дозы 1 мг/кг. Для полного блокирования эффекта фенамина дозу необходимо увеличить до 4 мг/кг.

Таблица 26

Антагонизм нейролептиков с фенамином по разным проявлениям стимулирующего эффекта

Вещество	Антагонизм с фенамином (эффективные дозы, мг/кг)	
	тест ФГА (мыши)	активация ЭЭГ (кролики)
Аминазин	2—4	4
Трифтазин	0,25	8
Фторфеназин	0,1	1—4

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основе указанных эффектов лежат, по-видимому, различные адренергические механизмы, неодинаково чувствительные к психотропным веществам.

**Противорвотное действие.** Этот вид действия трифтазина изучали на 6 собаках, которым для получения рвоты вводили апоморфин. Было установлено, что введенный внутривенно в дозе 0,021 мг/кг апоморфин вызывает рвоту у 95% животных.

Трифтазин вводили внутривенно за 30 мин до апоморфина. Результат учитывали по числу животных, у которых предупреждение рвоты было полным. Каждую дозу вещества испытывали на 6 собаках. Специальные опыты были поставлены с целью исключить возможность привыкания к апоморфину. Результаты экспериментов приведены в табл. 27.

Полученные данные позволяют сделать вывод о высокой антиэметической активности трифтазина, значительно превосходящего в этом отношении аминазин.



Т а б л и ц а 27  
Противорвотный эффект трифтазина

Доза трифтазина, мг/кг	Число животных, у которых рвоты не было	Защитный эффект, %
0,008	2	33
0,016	3	50
0,032	6	100

**Влияние трифтазина на наркотический эффект гексенала.** Способность трифтазина усиливать действие наркотических веществ изучали в опытах на белых мышах и крысах.

Гексенал использовали в дозах 100 мг/кг внутривенно для мышей и 50 мг/кг внутривенно для крыс. Результаты, полученные в этих условиях опытов, отличаются постоянством и относительно небольшой вариабельностью. В каждой серии опытов использовали не менее 10 животных. Трифтазин вводили в дозах 4 и 8 мг/кг внутривенно; в опытах на мышах за 30 мин до гексенала, в опытах на крысах — за 30 и 120 мин. Критерием наркотического эффекта была продолжительность бокового положения животных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что трифтазин способен увеличивать продолжительность наркотического действия гексенала у мышей и крыс, причем потенцирующий эффект у крыс сильнее выражен через 2 ч, чем через 30 мин после введения нейролептика. Это согласуется с другими нашими данными об относительно медленном развитии нейротропного эффекта трифтазина, в частности каталептического действия.

Приведенные выше результаты опытов по тесту потенцирования эффекта подпороговой дозы тиопентал-натрия (см. табл. 22) свидетельствуют о нейротропном механизме потенцирования трифтазином наркотического действия барбитуратов, т. е. трифтазин подобно другим нейролептикам можно отнести к так называемым истинным потенциаторам. По силе потенцирующего действия трифтазин приблизительно равен или несколько уступает аминазину ( $ЭД_{50}$  для аминазина — 2,3 мг/кг, для трифтазина — 2,6 мг/кг).

Экспериментальные данные о потенцирующих свойствах трифтазина послужили основанием для клинического использования трифтазина в качестве одного из компонентов премедикации перед хирургическими операциями.

С этой целью трифтазин при сочетании с 20 мг промедола. промедолом как средство премоналу и его можно рекомендовать в анестезиологии (М. Гипотензивное и адренолитическое 4—25 мг/кг, трифтазин равных 20—40 мг/кг, трифтазинного давления на 20—40 мм рт. ст. отмечается некоторое углубление аналогичное действию т. е. был в этом отношении сопоставление приведенных двух нейролептиков убеждающее и адренолитическому действию уступает аминазину.

Т а б л и ц а

Активность аминазина и трифтазина на артериальное давление, дыхательную функцию, реакцию

Вид действия

Длительное снижение уровня артериального давления  
Углубление дыхания  
Частичное подавление прессорной реакции на введение адреналина (10 мкг/кг внутривенно)  
Изменение действия адреналина на артериальное давление  
Увеличение прессорной реакции на введение адреналина (10 мкг/кг внутривенно)  
Полная блокада сокращений миокарда в ответ на введение адреналина  
Раздражение блуждающего нерва в ответ на электрическое раздражение

<sup>1</sup> Раздражали преганглионический нерв на шее крысы в секунду, продолжительность сокращения сердца

Токсичность трифтазина у различных видов животных (мыши, крысы, кошки, собаки), св



С этой целью трифтазин применяли в дозах 10—20 мг в сочетании с 20 мг промедола. Оказалось, что трифтазин с промедолом как средство премедикации не уступает таламоналу и его можно рекомендовать для широкого применения в анестезиологии (М. И. Попов и др., 1974).

**Гипотензивное и адренолитическое действие.** В дозах, равных 4—25 мг/кг, трифтазин вызывает снижение кровяного давления на 20—40 мм рт. ст., в момент введения отмечается некоторое углубление дыхания. Аминазин оказывал аналогичное действие уже в дозах 0,5—1 мг/кг, т. е. был в этом отношении значительно более активным. Сопоставление приведенных в табл. 28 эффективных доз двух нейролептиков убеждает в том, что по гипотензивному и адренолитическому действию трифтазин значительно уступает аминазину.

Т а б л и ц а 28

Активность аминазина и трифтазина по влиянию на артериальное давление, дыхание и некоторые вегетативные реакции

Вид действия	Эффективные дозы, мг/кг	
	аминазин	трифтазин
Длительное снижение уровня артериального давления	0,5—2	4—25
Углубление дыхания	2	4—25
Частичное подавление прессорной реакции артериального давления на введение адреналина (10 мкг/кг внутривенно)	0,25	0,5—1
Извращение действия адреналина на артериальное давление	2	16—25
Увеличение прессорной реакции норадреналина (10 мкг/кг внутривенно)	0,25	8
Полная блокада сокращений мигательной перепонки в ответ на введение адреналина и норадреналина	0,25—0,5	4—25
в ответ на электрическое раздражение <sup>1</sup>	3	65

<sup>1</sup> Раздражали преганглионарное волокно перерезанного симпатического нерва на шее прямоугольными стимулами (6В, 20 стимулов в секунду, продолжительность каждого стимула — 0,1 мс).

**Токсичность трифтазина.** Наблюдения, проведенные на различных видах животных (мышах, крысах, кроликах, кошках, собаках), свидетельствуют о том, что трифтазин



является высокоактивным нейролептическим препаратом с низкой токсичностью и большой терапевтической широтой.

Для определения острой токсичности трифтазина использовали белых мышей с массой 18—22 г и крыс с массой 180—200 г. Трифтазин вводили внутрибрюшинно в дозах от 100 до 300 мг/кг.

Доза 100 мг/кг является переносимой как для крыс, так и для мышей, от дозы 150 мг/кг часть крыс, а от доз 250—300 мг/кг все крысы погибают в течение суток. ЛД<sub>50</sub> трифтазина для белых мышей, рассчитанная по методу Литчфилда и Уилкоксона, составляет при внутрибрюшинном введении 230 (170÷315) мг/кг. В поведении крыс, кошек, собак после однократного введения трифтазина в дозе 20 мг/кг не отмечается особых изменений за исключением явлений длительной заторможенности.

Изучение безопасности трифтазина в условиях длительного применения проводили на крысах, кошках и собаках, которым вещество вводили внутрь или подкожно в дозах 1, 2, 3 и 5 мг/кг в сутки на протяжении месяца.

Морфологические исследования крови и внутренних органов этих животных показали, что вещество не вызывает каких-либо патологических изменений (В. С. Митрофанов и М. Ф. Рунова).

Морфогистохимический анализ подтверждает данные о высокой активности, малой токсичности и значительной терапевтической широте трифтазина. Примененный даже в летальных дозах препарат не вызывает дистрофических изменений в головном мозге. Трифтазин преимущественно влияет на кору мозга, изменения в подкорковых структурах выражены в меньшей степени (И. С. Якобсон, 1967).

Трифтазин отличается от аминазина по активности и характеру действия. Основные фармакологические эффекты аминазина развиваются в общем на одном и том же уровне доз — 2—4 мг/кг, а для спектра действия трифтазина характерен значительный диапазон доз, что служит отражением высокой избирательности эффекта и большой терапевтической широты препарата. Если в качестве одного из критериев оценки эффективности и безопасности вещества использовать показатель терапевтической широты, выразив ее отношением средней летальной дозы к средней эффективной (по тесту ФГА), то для трифтазина эта величина составит  $230 : 0,086 = 2680$ . Соответствующий индекс для аминазина выражается величиной  $130 : 1,9 = 68$ .



Эти результаты согласуются с данными других исследователей о высокой активности и малой токсичности трифлуоперазина (Tedeschi e. a., 1959). Особенностью трифтазина по сравнению с аминазином является также выраженное «каталептогенное» действие, которое связано, очевидно, с более значительным влиянием этого вещества на экстрапирамидную систему.

Относительно слабое влияние препарата на реакцию «пробуждения» в ЭЭГ, по-видимому, можно связать с тем, что трифтазину в меньшей степени, чем аминазину, присуще седативное действие.

Благоприятным моментом для меньшей вероятности побочного эффекта является то, что трифтазин обладает более слабым по сравнению с аминазином адренолитическим и гипотензивным действием. Миорелаксантное и гипотермическое действие у трифтазина также выражено значительно слабее. Острая токсичность трифтазина в 1,8 раза ниже, чем у аминазина.

Широкое применение, которое нашел в последние годы трифтазин в психиатрии, подтверждает изложенные представления о высокой психотропной активности, значительной терапевтической широте и малой токсичности препарата (Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, 1970).



## Глава 7

### Нейротропная активность диазациклических производных фенотиазина

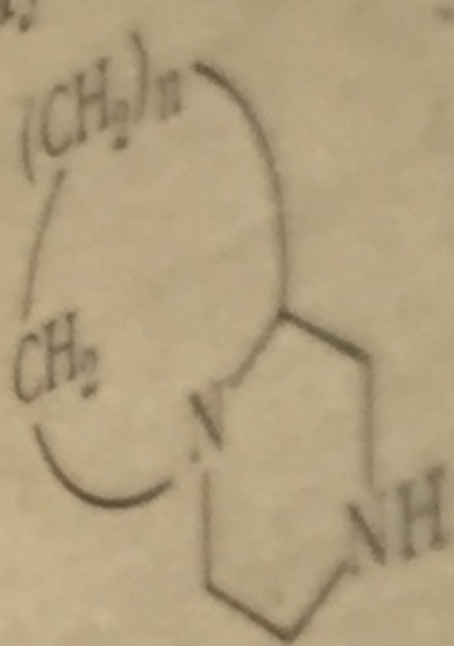
#### Связь между химическим строением и нейротропной активностью

Исследования по синтезу новых фенотиазиновых производных за счет модификации аминосодержащей части боковой цепи молекулы привели к созданию высокоактивных психотропных веществ. Введение этих и других близких к ним препаратов в широкую клиническую практику явилось несомненным прогрессом в терапии душевных заболеваний. В частности, благодаря созданию малотоксичных нейролептиков типа тиоридазина (пиперидиновая группа) расширились возможности лечения так называемых пограничных состояний: расстройств сна, психосоматических нарушений, чувства страха, напряженности, возбуждения. Обладая в отличие от транквилизаторов выраженным антипсихотическим действием, нейролептики группы тиоридазина способны проявлять анксиолитические свойства, вызывать психическую релаксацию, содействовать восстановлению психического равновесия, не оказывая при этом существенного влияния на интеллектуальную или моторную деятельность. Их преимущество перед пиперазиновыми нейролептиками типа трифтазина заключается в меньшей выраженности влияния на экстрапиримидную систему.

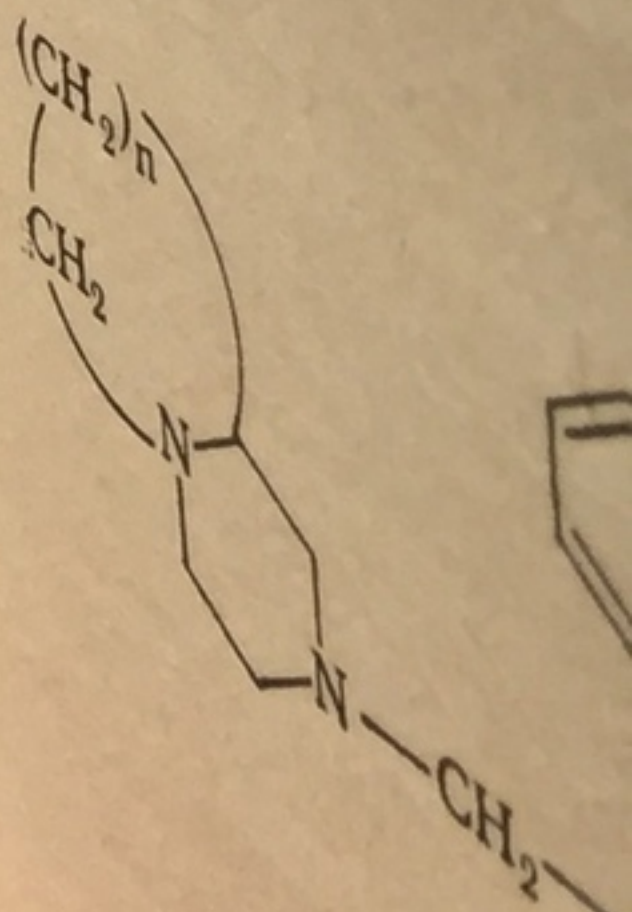
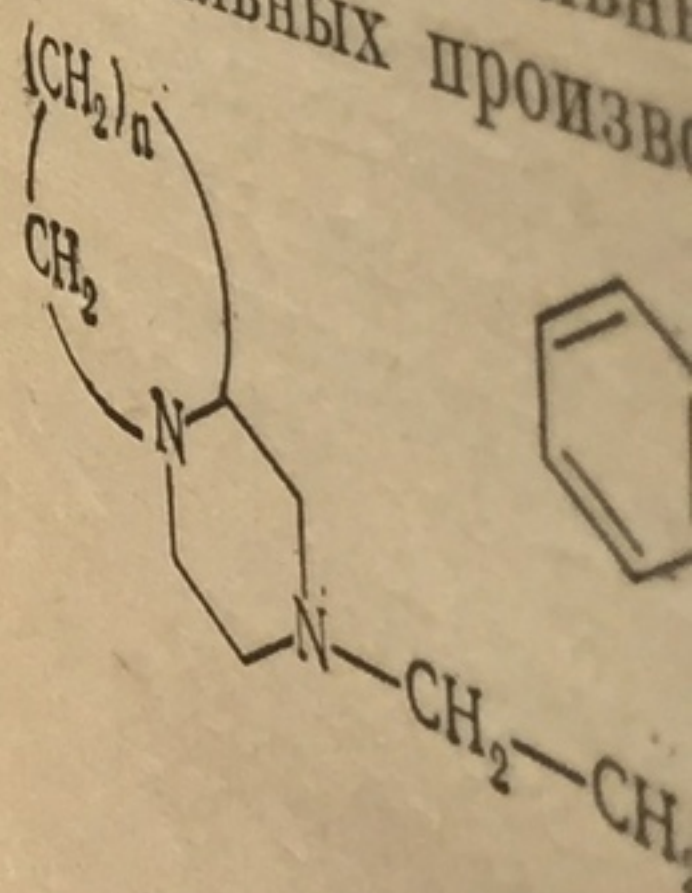
Опыт клинической психофармакологии указывает, таким образом, на необходимость поисков новых веществ, не только превосходящих известные препараты по абсолютной активности, но также, что не менее важно, отличающихся по нейрофармакологическому спектру.

Представлялось целесообразным воспользоваться накопленным в Институте фармакологии АМН СССР опытом

...производных  
с общей формулой (I):

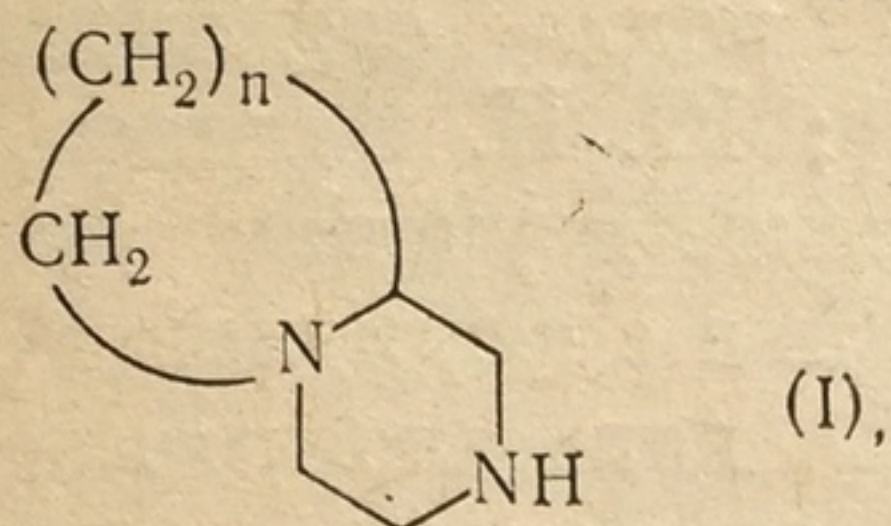


Эти соединения могут рассматриваться как производные конденсации, а с другой, более широко известны как производные аммоноалкильных производных. В таких препаратах описан А. М. Каровой и А. П. Сколдиновым (описаны диазациклические производные (см. главу 4). Высокая нейротропная активность одного из них — азабутирона — на нейротропных веществ на циклоалкильной группы с производных соединений, обладающих. Очередным этапом исследований являются производных фенотиазиновых диазациклических производных производных алкильных производных.





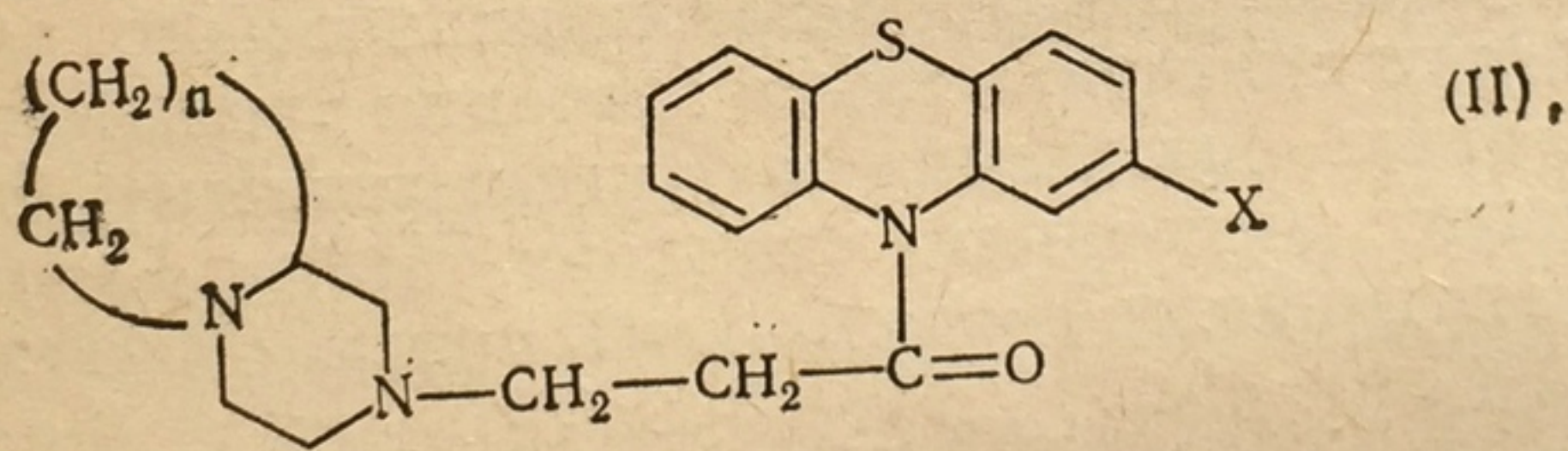
получения производных 1,4-диазацикло[4, m, 0] алка-  
нов с общей формулой (I):



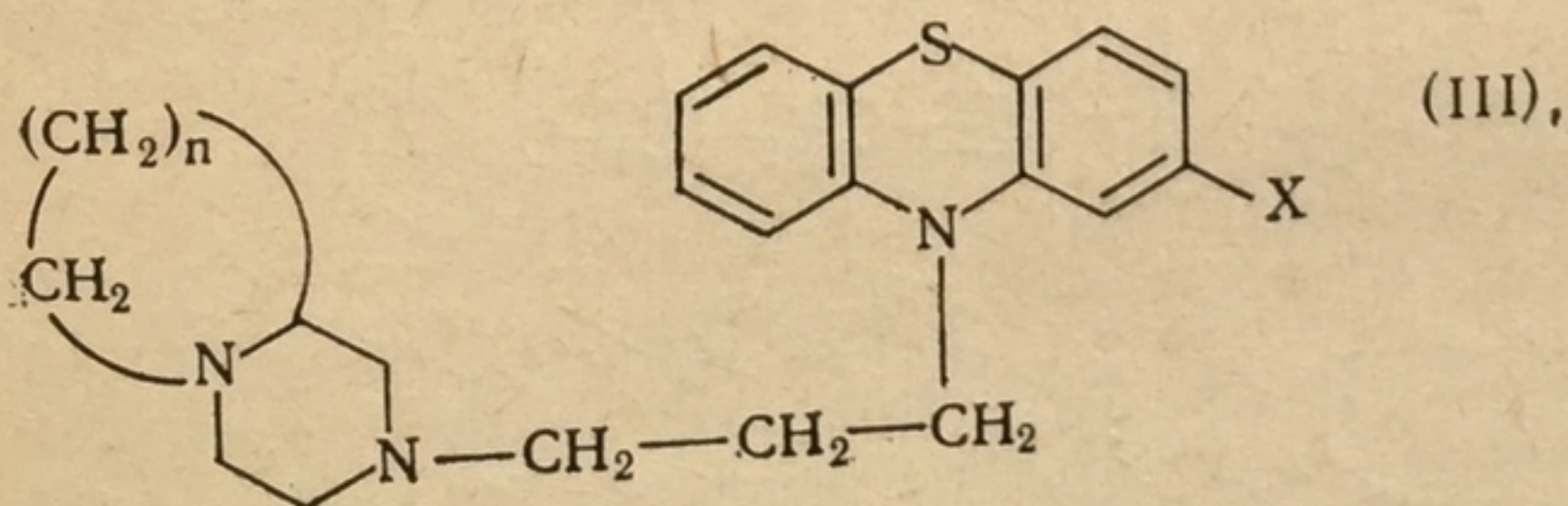
где  $n = 2, 3, 4$

Эти соединения могут рассматриваться, с одной сторо-  
ны, как производные конденсированных систем пиперази-  
на, а с другой, более широко как один из видов диалкил-  
аминоалкильных производных. Общий метод синтеза  
таких препаратов описан А. М. Лихошерстовым, Л. С. На-  
заровой и А. П. Сколдиновым (1970). Вначале были синте-  
зированы диазациклические производные бутирофено-  
на (см. главу 4). Высокая нейрорепрессивная активность  
одного из них — азабутирона побудила продолжить пойс-  
ки нейротропных веществ на основе сочетания диазацик-  
лоалкильной группы с представителями других клас-  
сов соединений, обладающих нейротропными свойствами.

Очередным этапом исследований явилось получение  
ацильных производных фенотиазина (формула II), содер-  
жащих диазациклоалкильный радикал, а затем соответ-  
ствующих алкильных производных (формула III):



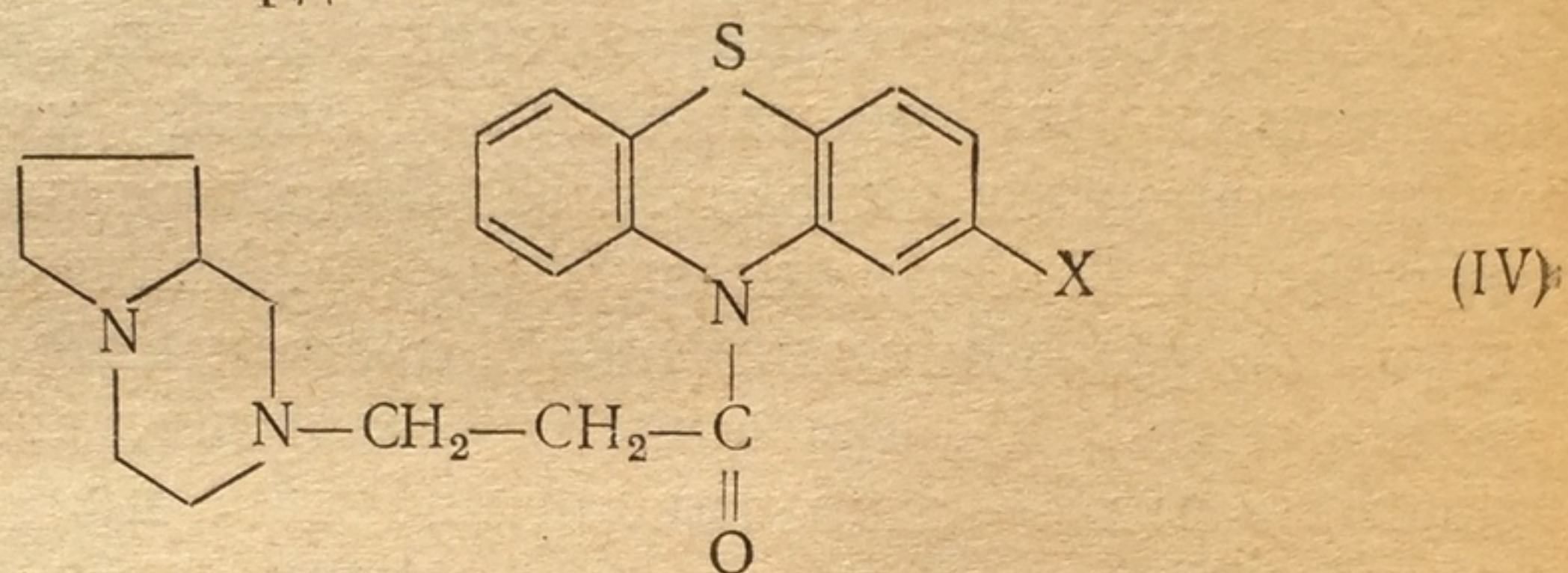
где  $X = \text{Cl}, \text{CF}_3$   
 $n = 2, 4$



где  $X = \text{Cl}, \text{CF}_3$   
 $n = 2, 4$

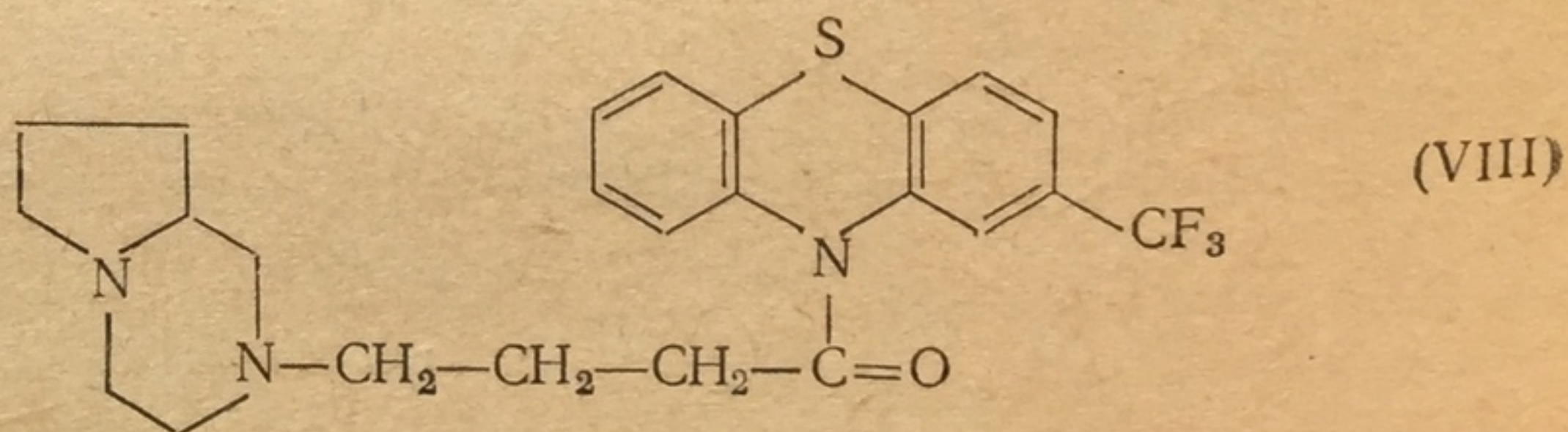
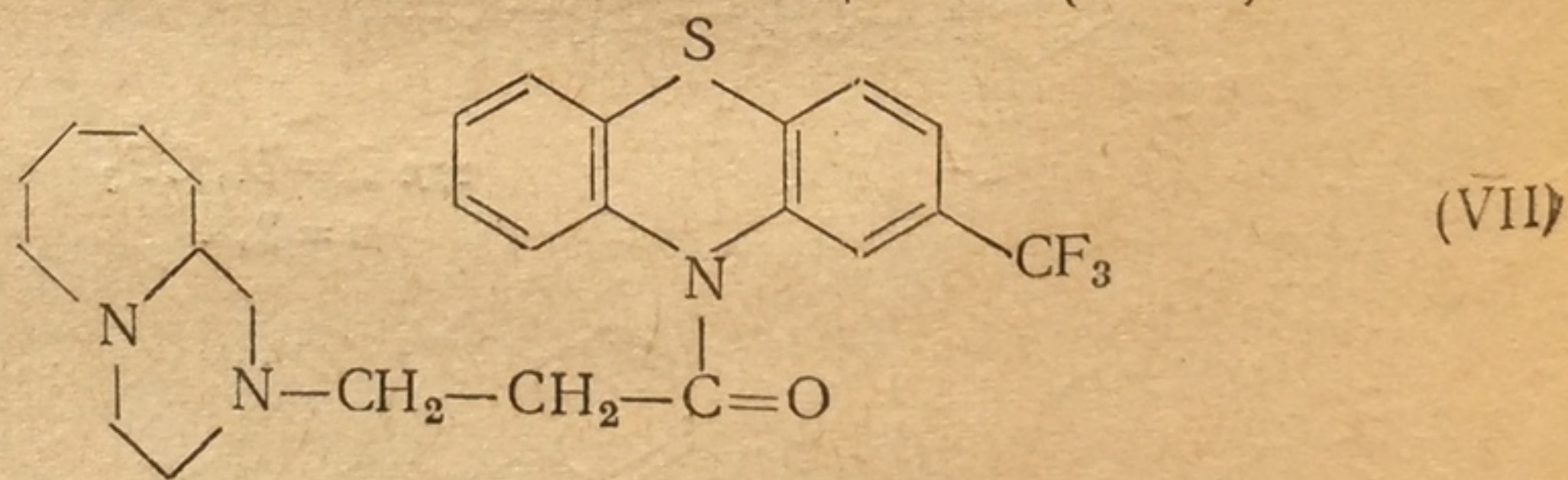


Синтез ацильных производных был предпринят на основании ранее полученных данных о спазмолитической активности такого рода соединений фенотиазина (Ю. И. Вихляев, 1958; Ю. И. Вихляев, Н. В. Каверина, 1959). Фармакологическое изучение диазабициклических производных фенотиазина с формулой IV (Н. В. Каверина и Г. А. Маркова, 1975), показало, что среди них имеются активные препараты, вызывающие увеличение коронарного кровотока. Два соединения — нонахлазин (формула V) и нонафтазин (формула VI) — были изучены в клинике. Нонахлазин получил высокую оценку как средство для лечения стенокардии.

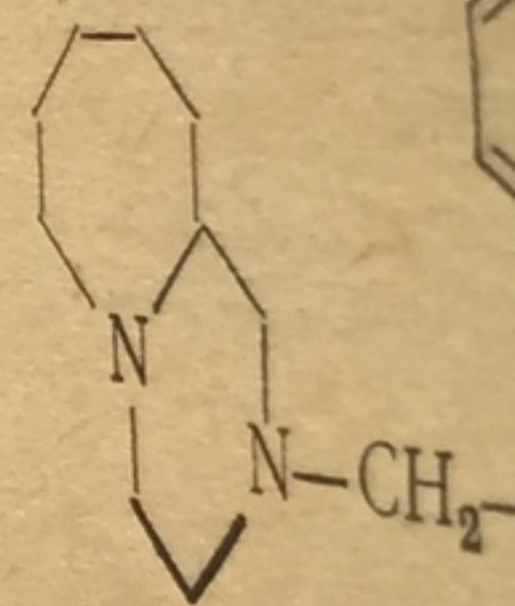
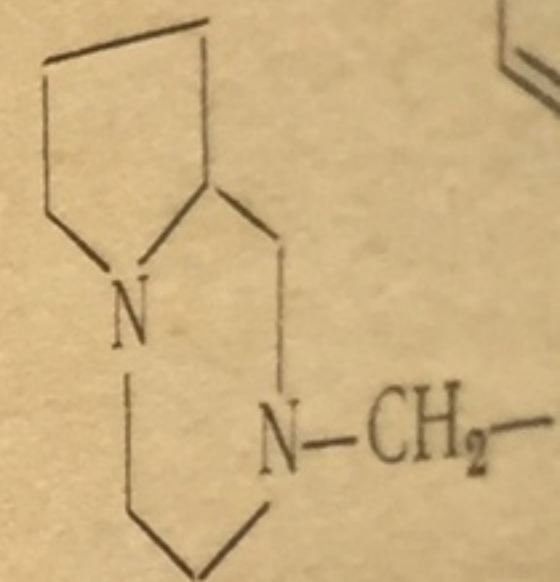
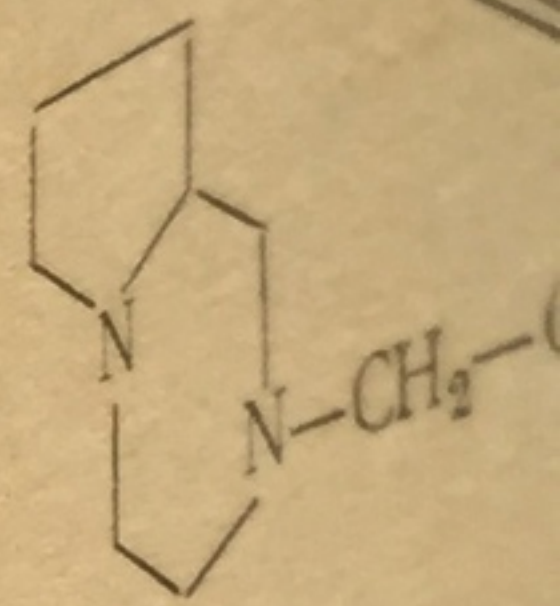


где X = Cl (V) или CF<sub>3</sub> (VI)

Принимая во внимание большое сходство в строении ацильных производных с алкильными, представлялось интересным выяснить вопрос о возможном центральном действии указанных соединений, учитывая зависимость между их структурой и фармакологической активностью. С целью уточнения роли диазабициклического остатка в боковой цепи молекул, а также значения длины самой цепи синтезировали соединения с «утяжеленным» бициклом (производное диазабициклоундекана, VII) и с удлиненной на одно метиленовое звено боковой цепью (VIII):



Алкильные производные  
вы следующими соединениями



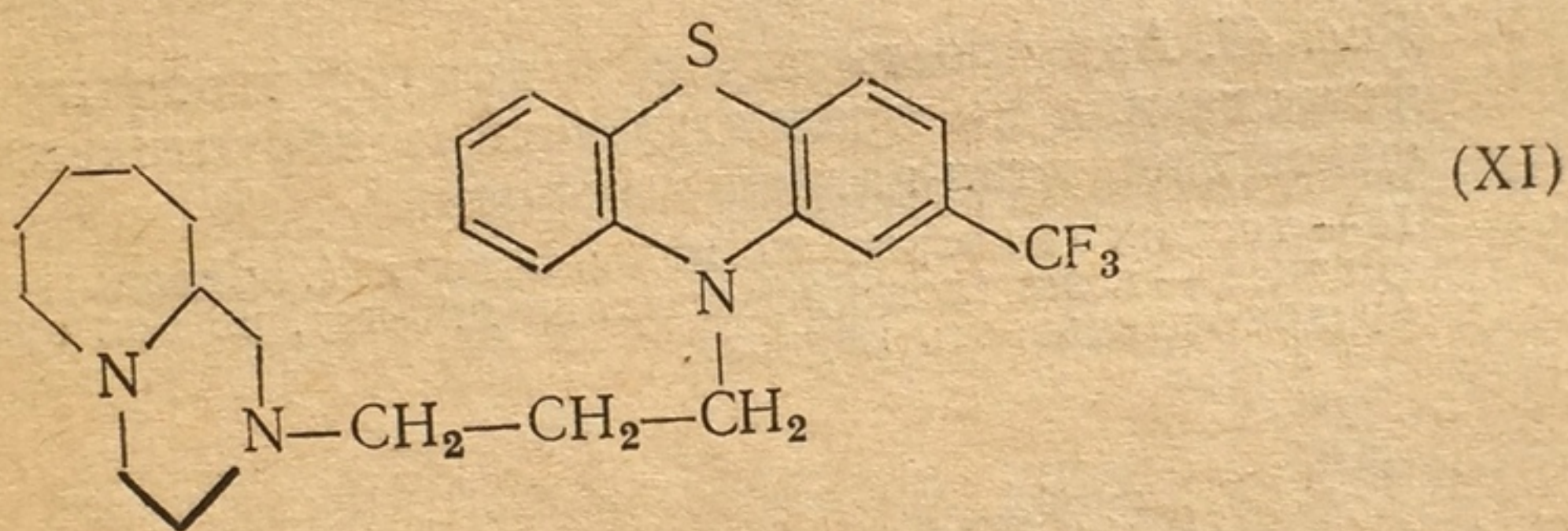
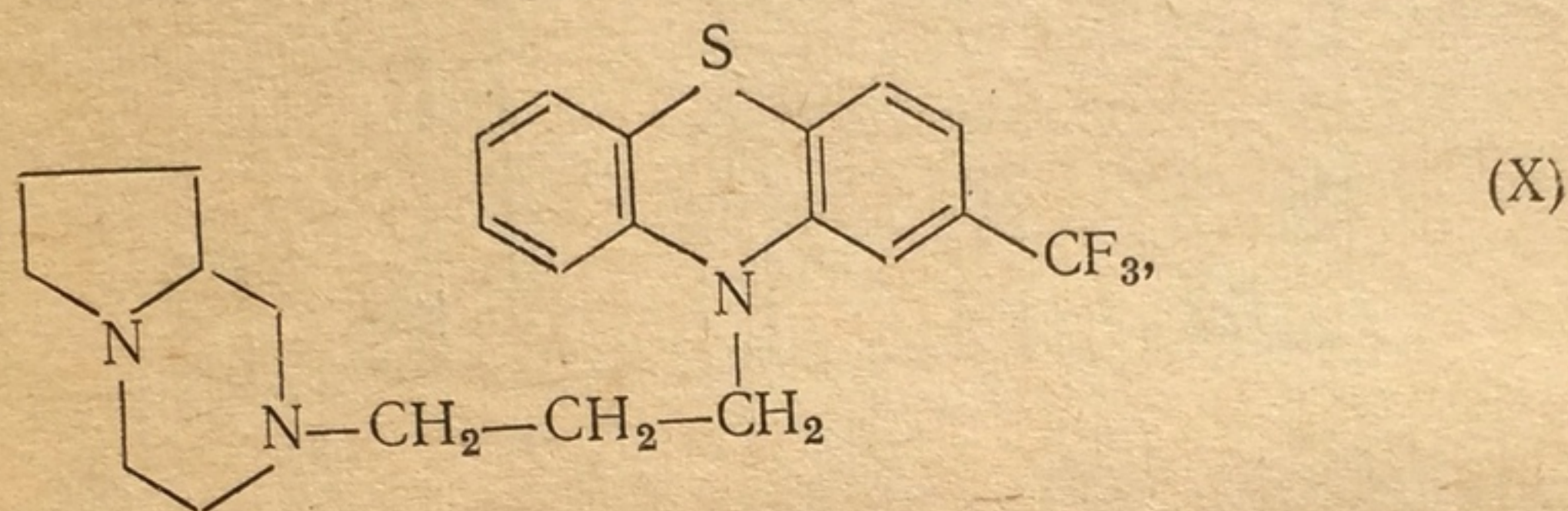
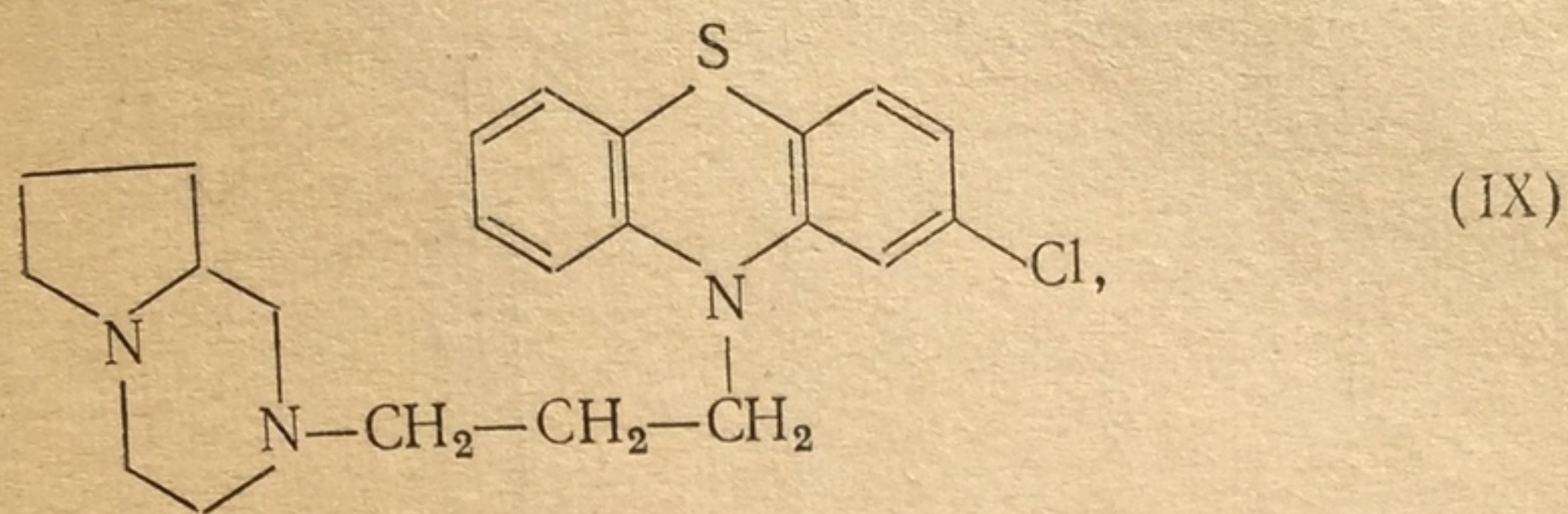
Таким образом, представленные аспекты зависимости веществ:

- 1) влияние диазабициклоундекана на коронарную активность;
- 2) характер фармакологического действия алкильных производных;
- 3) значение длины боковой цепи;
- 4) роль заместителя в боковой цепи.

На первом этапе фармакологического исследования ряда соединений натрия у мышей с наркотическим депрессивным действием о влиянии этих соединений на результативность действия депримирующего действия бокового положения мы



Алкильные производные фенотиазина были представлены следующими соединениями:



Таким образом, представлялось возможным выяснить следующие аспекты зависимости между строением и действием веществ:

- 1) влияние диазабициклического остатка на нейротропную активность;
- 2) характер фармакологической активности ацильных и алкильных производных;
- 3) значение длины боковой цепи для активности соединений;
- 4) роль заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца.

На первом этапе фармакологического изучения представленного ряда соединений мы использовали методику пролонгирования наркотического эффекта тиопентал-натрия у мышей с тем, чтобы получить общее представление о наличии депримирующего действия препаратов.

Результаты этих опытов (рис. 46 и 47) свидетельствуют о том, что диазабициклические производные проявляют депримирующее действие, увеличивая продолжительность бокового положения мышей после введения им тиопентал-







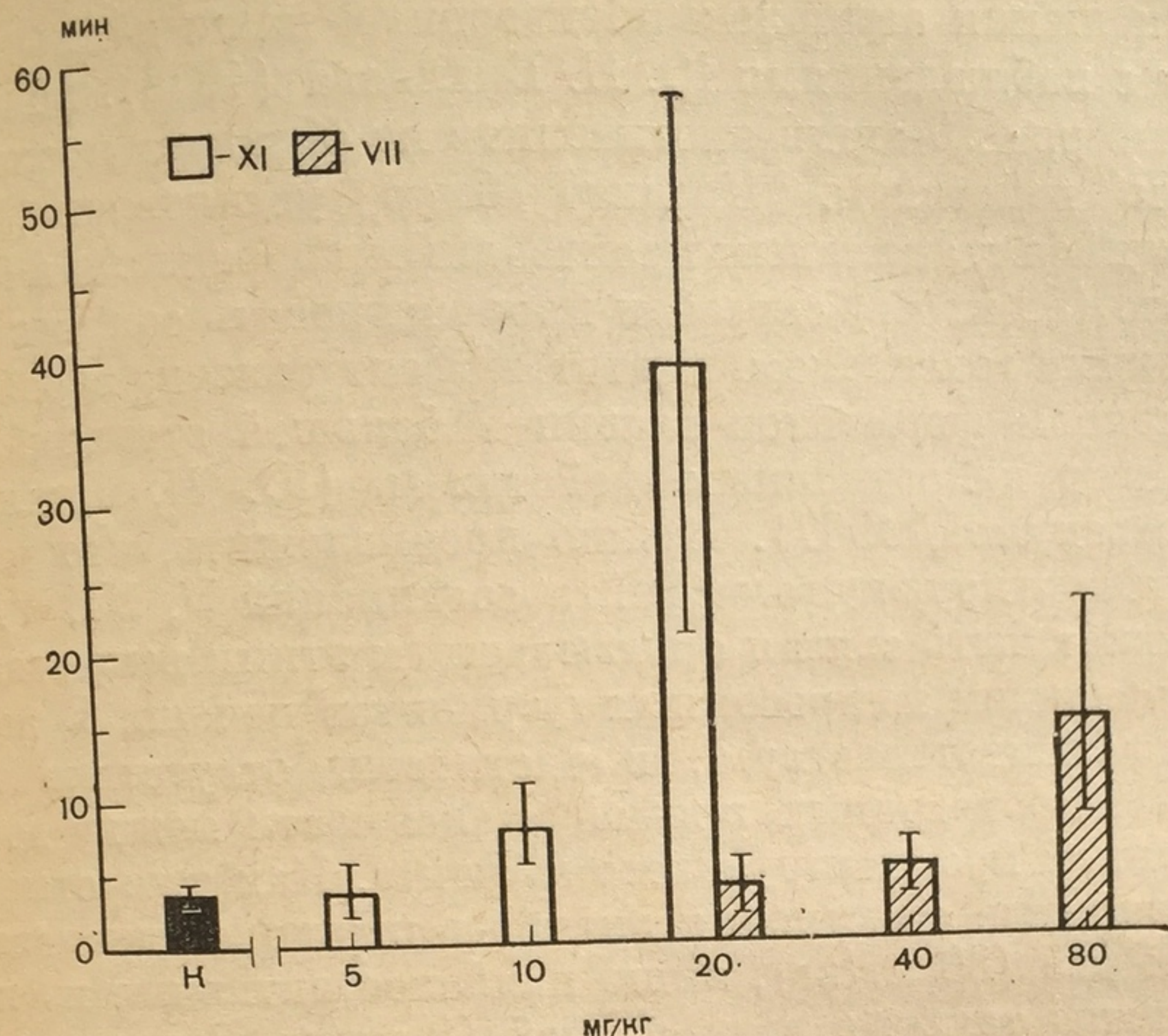


Рис. 48. Пролонгирующий эффект 10-замещенных фенотиазина с «утяжеленным» диазабициклическим остатком. Обозначения, К и по осям те же, что и на рис. 46.

натрия, однако алкильные и ацильные производные резко отличаются по активности. Если пролонгирующий эффект первых (соединения X и IX) проявляется уже при дозах, равных 5—10 мг/кг, то для вторых характерно появление эффекта лишь на уровне высоких доз — 40—80 мг/кг. Сопоставляя данные рис. 46 и 47, видно также, что для активности алкильных производных важное значение имеет заместитель в положении 2 фенотиазинового кольца молекулы: соединение X с трифторметильным радикалом оказывается значительно активнее своего 2-хлорзамещенного аналога (соединение IX). У ацильных производных подобная закономерность не проявляется.

«Утяжеление» диазабициклического радикала на два метиленовых звена, т. е. переход от диазабициклонона (формула X) к диазабициклоунденану (формула XI), сопровождается снижением активности препарата (рис. 48). Ацильное производное диазабициклоундекана (формула VII) ведет себя подобно другим ацильным соединениям, проявляя депримирующий эффект лишь в дозе, равной 80 мг/кг. Удлинение боковой цепи молекулы сопровождается снижением активности.



В отношении ацильных производных наши данные совпадают с наблюдениями Ю. И. Вихляева (1958), показавшего, что ряд 10-ацилфенотиазинов не обладает пролонгирующим действием. Позднее было установлено, что относящийся к ацильным производным хлорацизин в большой дозе (50 мг/кг) способен пролонгировать сон, вызванный у крыс гексеналом, и этот эффект связан, вероятно, с угнетением ферментов печени в большей степени, чем с прямым нейротропным действием (Ю. И. Вихляев, В. М. Авакумов, 1967). Можно предположить, что механизм пролонгирующего эффекта соединений V, VI, VII и VIII может быть связан с вызываемым этими веществами ингибированием микросомных ферментов печени. В пользу этого свидетельствует, в частности, отсутствие для ацильных производных прямой зависимости между дозой и величиной пролонгирующего эффекта. Как уже отмечалось, ацильные соединения активны только в диапазоне высоких доз (80 мг/кг), лишь наиболее активные из них эффективны также в дозе, равной 40 мг/кг. В противоположность этому у алкильных производных кривая доза—эффект выражена очень четко (примером может служить соединение X).

Таким образом, результаты первого этапа скрининга позволили получить общее представление о том, что ди-азабициклоалкильные производные фенотиазина обладают высокой нейротропной активностью, которая проявляется уже в дозах около 2,5—5 мг/кг. Характер зависимости между химической структурой соединений и их активностью в общих чертах напоминает закономерности для других 10-алкилпроизводных фенотиазина (Gordon, 1967). В задачу следующего этапа исследования входило

В задачу следующего этапа работы входило установление характера фармакологической активности веществ, а также их сравнительная оценка.

Для суждения о нейрофармакологическом «спектре» и сравнительной активности веществ были использованы следующие методы: регистрация СДА и ФГА мышей, потенцирование наркотического эффекта подпороговой дозы тиопентал-натрия у мышей, феминальная стереотипия у крыс. Определяли также токсичность веществ при однократном введении белым мышам.

## 10-Диазациклоацилпроизводные фенотиазина

Исследования были начаты с изучения влияния веществ на двигательную активность животных. Оказалось, что в дозе 10 мг/кг соединения V, VI и VII способны вызывать



лишь незначительное уменьшение СДА у мышей. Эти данные наряду с неэффективностью тех же веществ по тесту потенцирования наркотического действия подпороговой дозы тиопентал-натрия позволяют прийти к выводу, что ацильные производные фенотиазина не относятся к веществам депримирующего типа. Принимая во внимание структурное сходство изучаемых соединений с известными ацильными производными фенотиазина — хлорацизином и фторацизинном, обладающими свойствами антидепрессантов (Е. Л. Щелкунов, 1966; Ю. И. Вихляев и др., 1970), представлялось целесообразным проводить исследования по тестам взаимодействия с возбуждающими эффектами фенамина, которые позволяют выявить характерный для трициклических антидепрессантов центральный адренопозитивный эффект (И. П. Лапин, 1966).

Для суждения об адренопозитивных свойствах веществ использовали два метода: определение токсичности фенамина у групп мышей и тест фенаминовой стереотипии у крыс.

Основное внимание было уделено методике фенаминовой стереотипии, поскольку опыты с групповой токсичностью не выявили какого-либо влияния ацильных производных.

Для получения стереотипии фенамин вводили крысам подкожно в дозе 6 мг/кг (животных с отсутствием явления стереотипии исключали из опыта). В предварительных опытах определяли контрольную продолжительность стереотипии, затем через неделю на этих же животных испытывали новые соединения и еще через неделю снова повторяли контрольное введение фенамина. Таким образом, и контролем и опытом служили одни и те же крысы, как это рекомендуется при работе с методикой фенаминовой стереотипии (Е. Л. Щелкунов, 1964). Ацильные производные вводили внутривентриально за 30 мин до фенамина в дозах 2 и 10 мг/кг. Экспериментальными животными были крысы-самцы с массой 260—380 г. Каждую дозу вещества испытывали не менее чем на 5—6 животных. Для каждого опыта вычисляли среднюю продолжительность стереотипии и ее доверительные интервалы.

Результаты этих опытов (рис. 49) показывают, что все 3 диазациклопропионильных производных (соединения V, VI и VII) в дозе 10 мг/кг способны увеличивать продолжительность фенаминовой стереотипии (при дозе 2 мг/кг эффект отсутствовал или был незначительным). Соединение VIII, представляющее собой бутирильное производное фенотиазина, не проявляло эффекта, характерного для других ацильных производных: продолжительность стереотипии не отличалась от контрольной.







нии больших доз препарата (40—80 мг/кг). Следовательно, ферментативный механизм действия этих нейролептиков в данном случае лишь второстепенный.

### 10-Диазациклоалкилпроизводные фенотиазина

Вещества этой группы проявили высокую активность по тесту пролонгирования наркотического эффекта тиопентал-натрия, что послужило основанием для более широкого их изучения на втором этапе нейрофармакологического скрининга. При сравнительной оценке соединений IX, X и XI было выяснено, что все они способны усиливать наркотический эффект подпороговой дозы тиопентал-натрия (табл. 29). На этом основании можно предположить, что вещества этой группы являются «истинными» потенциаторами.

Т а б л и ц а 29

Сравнительная активность некоторых 10-дiazациклоалкилпроизводных фенотиазина по тесту потенцирования наркотического эффекта тиопентал-натрия

Соединение	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	Относительная активность
X	4,5 (3,26÷6,2)	1
XI	12,7 (10,85÷14,85)	0,35
IX	7,6 (3,9÷14,8)	0,59

Из данных табл. 29 видно, что наиболее активным оказалось соединение X — производное 2-трифторметилфенотиазина с 9-членным бициклом; «утяжеленный» аналог уступает ему по активности почти в 3 раза. Активность снижается и при замене трифторметильной группы в положении 2 фенотиазинового кольца на атом хлора (соединение IX), хотя при  $P=0,05$  различие между величинами ЭД<sub>50</sub> этих двух соединений статистически не существенно.

Сходные количественные соотношения установлены и при изучении влияния веществ на ФГА мышей. Все эксперименты проводили по схеме, описанной в главе 3. Результаты суммированы в табл. 30.



Таблица 30

Влияние диазабициклических 10-алкилпроизводных фенотиазина на ФГА мышей

Соединение	Доза, мг/кг	ФГА, число пробежек за 1 ч	Угнетение ФГА, %	ЭД <sub>0,5</sub> , мг/кг
H <sub>2</sub> O + фенамин (контроль)	—	2957 (2487 ÷ 3427)	0	—
Соединение X + фенамин	0,125	2545 (1687 ÷ 3403)	14 (P > 0,05)	0,28
	0,25	1673 (933 ÷ 2413)	43	
	0,5	537 (193 ÷ 881)	82	
	1,0	221 (108 ÷ 322)	93	
Соединение XI + фенамин	1,0	2815 (1068 ÷ 4562)	4 (P > 0,05)	2,3
	2,0	1699 (1050 ÷ 2348)	42	
	4,0	547 (184 ÷ 90)	82	
Соединение IX + фенамин	0,25	2386 (1994 ÷ 2778)	19 (P > 0,05)	0,49
	0,375	1558 (715 ÷ 2401)	47	
	0,5	1037 (452 ÷ 1623)	65	
	1,0	630 (413 ÷ 847)	79	
	2,0	177 (11 ÷ 343)	95	

Как видно из данных табл. 30, диазабициклоалкилпроизводные фенотиазина являются активными антагонистами возбуждающего действия фенамина (10 мг/кг), при этом обнаруживается прямая зависимость эффекта от дозы вещества. Как и в опытах, проведенных с помощью методики потенцирования наркотического эффекта тиопенталнатрия, диазабициклоундекановое производное (соединение XI) оказалось менее активным. Если, сопоставляя значения ЭД<sub>0,5</sub> трех препаратов, активность соединения XI принять за 1, то активность вещества IX оказывается в 4,7 раза, а активность вещества X в 8,2 раза более высокой. Как уже отмечалось, различия в активности тех же

соединений по тесту потенцирования: IX — в 1,7, а X — в 2,3 раза. Представлялось интересно исследовать активность заместителя в молекуле, в частности (X) на трифторметил. Сравнительная активность соединений в тестах на антагонизм и потенцирование приведена в табл. 31.

Табл.

Зависимость нейротропной активности производных от характера заместителя в 2-фенотиазино

Соединение	X	Тест потенцирования	
		ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	от фенамина
IX	Cl	7,6	
X	CF <sub>3</sub>	4,5	

Из данных табл. 31 следует, что трифторметильную группу в молекуле соединения X в 1,7 раза активнее, чем в соединении IX. Это выражено в тестах на антагонизм и потенцирование. В тестах на антагонизм, где изменение активности группы было обнаружено, фенотиазин оказался в 10-кратном увеличении активности по сравнению с фенамином, что подтверждено сопоставлением результатов. Изучение связи между нейротропной активностью производных фенотиазина и характером заместителя в 2-фенотиазино



соединений по тесту потенцирования не столь значительны: IX — в 1,7, а X — в 2,8 раза активнее вещества XI.

Представлялось интересным выявить, как влияет на активность диазабициклических производных изменение характера заместителя в положении 2 фенотиазинового кольца молекулы, в частности замена атома хлора (соединение IX) на трифторметильную группу (соединение X). Сравнительная активность соединений IX и X по тестам потенцирования и антагонизма с фенамином представлена в табл. 31.

Таблица 31

Зависимость нейротропной активности диазабициклических производных от характера заместителя в положении 2-фенотиазинового кольца (X)

Соединение	X	Тест потенцирования		Тест антагонизма с фенамином	
		ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	относительная активность	ЭД <sub>0,5</sub> , мг/кг	относительная активность
IX	Cl	7,6	1	0,49	1
X	CF <sub>3</sub>	4,5	1,7	0,28	1,75

Из данных табл. 31 следует, что замена атома хлора на трифторметильную группу сопровождается увеличением активности соединения в 1,7 раза, причем это изменение активности выражено практически одинаково по обоим использованным тестам. Подобные соотношения были обнаружены для пары соединений этаперазин—фторфеназин, где изменение активности при переходе с трифторметильной группы было незначительным, особенно по фенаминовому тесту (см. табл. 23). Напротив, переход от метеразина к трифтазину сопровождается резким, почти 10-кратным увеличением активности по тесту антагонизма с фенамином, что получило подтверждение и при клиническом сопоставлении этих двух препаратов.

Изучение связи между химической структурой и фармакологическим действием в ряду 10-диазабициклических производных фенотиазина свидетельствует о том, что наиболее высокой нейротропной активностью обладает соединение X, представляющее собой диазабициклононанилпроизводное 2-трифторметилфенотиазина.



Соответствующее 2-хлорпроизводное менее активно, «утяжеление» диазабициклического остатка сопровождается дальнейшим снижением активности. Аналогичное явление было отмечено нами ранее на примере диазабициклических производных п-фторбутирофенона (см. главу 4). С целью получить представление о «спектре» диазабициклических производных соединения IX и XI изучали в сравнении с соединением X. Все три вещества вызывали снижение СДА животных, а при увеличении дозы — нарушение движений, мышечную релаксацию.

Способность вызывать у крыс каталепсию также оказалась характерной для всех трех диазабициклических производных. В этом отношении исследуемые соединения близки к другим нейролептикам, особенно к пиперазиновым производным фенотиазина. Активность была приблизительно такой же, как и по другим тестам; соединение X вызывало каталепсию в дозе 0,25 мг/кг, дозы для соединений IX и XI соответственно составили 1 и 5 мг/кг. Важной характеристикой препарата является соотношение каталептогенной активности с некоторыми другими видами его действия, в частности с антифенаминовым эффектом. Если сопоставить дозы соединений, при которых возникала каталепсия, с активностью тех же веществ по тесту антагонизма с фенамином, то можно видеть, что оба эффекта развиваются приблизительно в одном и том же диапазоне доз. Иными словами, каталептический эффект сопутствует другим проявлениям избирательного нейролептического действия. В пользу избирательности указанных эффектов исследуемых соединений свидетельствует то, что для достижения общего депримирующего эффекта, такого как потенцирование действия тиопентал-натрия, необходимы значительно более высокие дозы препаратов (см. табл. 29).

В опытах на кроликах с хронически вживленными корковыми электродами изучали влияние соединений на биоэлектрическую активность коры головного мозга.

Вещества вводили внутривенно в виде водных растворов. Регистрировали ЭЭГ сенсомоторной, ассоциативной и зрительной областей коры мозга, а также ЭКГ во втором стандартном отведении. Помимо влияния на спонтанную электрическую активность, исследовали изменения реакции пробуждения, вызванной звуковым раздражителем, а также ЭЭГ-активации, обусловленной введением животному 1 мг/кг фенамина в вену. В этой дозе фенамин вызывает у ненаркотизированного кролика четкую реакцию активации, продолжающуюся около 30 мин.

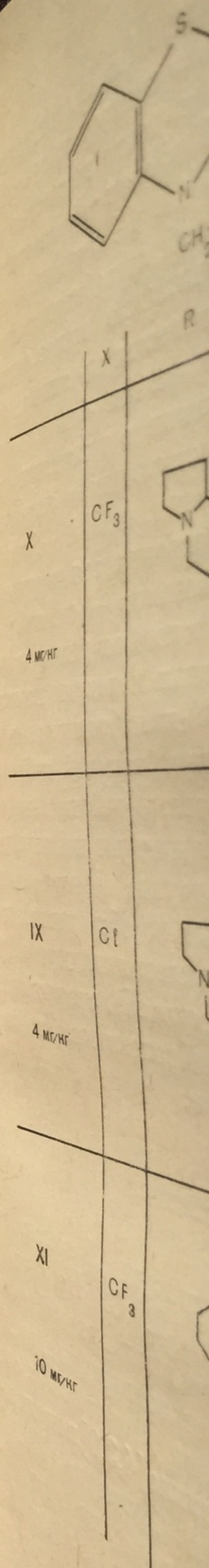
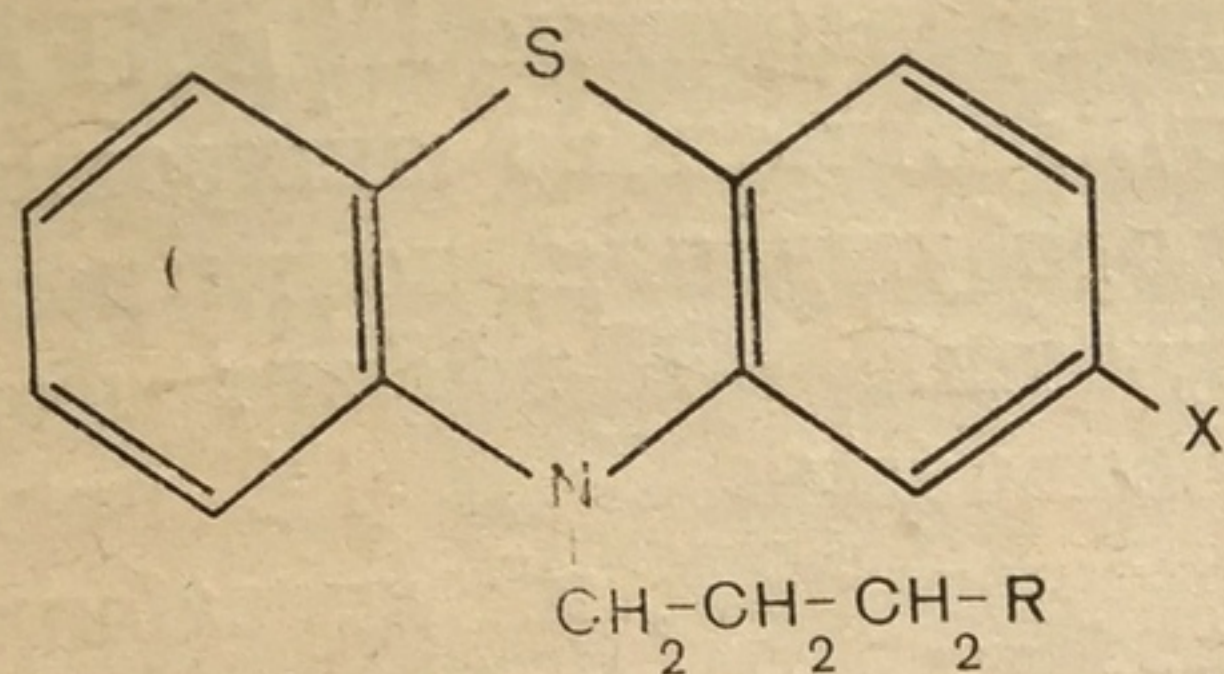


Рис. 50. Активность по влиянию на спонтанную ЭЭГ сенсомоторной и ЭЭГ ассоциативной областей коры головного мозга соединений X, IX и XI.





ЭЭГ

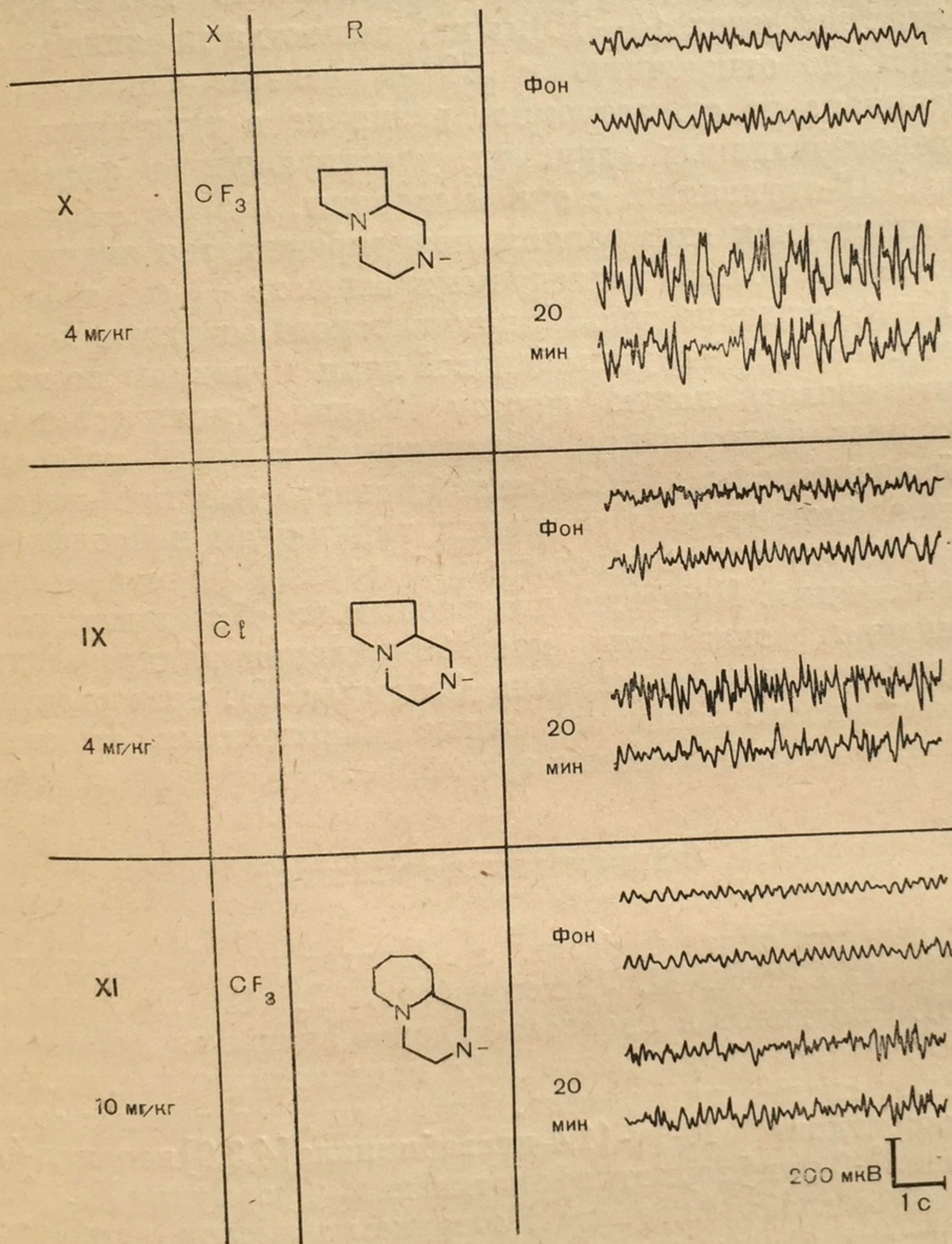


Рис. 50. Активность 10-пропилпроизводных фенотиазина по влиянию на спонтанную ЭЭГ кролика. ЭЭГ сенсо-моторной и зрительной коры до и после введения соединений X, IX и XI.



Диазабициклические производные IX и XI соответственно в дозах 4 и 10 мг/кг отчетливо синхронизируют ЭЭГ, уменьшают реакцию пробуждения, почти полностью предупреждают активирующий ЭЭГ-эффект фенамина. Из рис. 50 видно, что соединения X и IX приблизительно одинаково синхронизируют ЭЭГ, их диазабициклоундекановый аналог (формула XI) значительно менее активен. В этих же дозах (4—10 мг/кг) вещества проявляют антагонизм по отношению к ЭЭГ-эффектам фенамина, что указывает на существенное различие в чувствительности адренореактивных структур, участвующих в формировании ЭЭГ-активации, с одной стороны, и ФГА — с другой (двигательная стимуляция предупреждается значительно меньшими дозами исследуемых веществ — см. табл. 30).

Итак, введение диазабициклического остатка в качестве азотсодержащей группы боковой цепи молекулы позволило синтезировать новую группу 10-диазабициклоалкилпроизводных фенотиазина, обладающих высокой нейротропной активностью. По характеру своего действия представители этой группы являются типичными нейролептиками, близкими к пиперазиновой группе фенотиазиновых производных. Наиболее интересным из обследованных соединений оказалось диазабициклононанилпроизводное 2-трифторметилфенотиазина (формула X), превосходящее по активности многие известные нейролептики. Это соединение получило название трилазина.

### Фармакология трилазина

Трилазин синтезировали в Институте фармакологии АМН СССР А. М. Лихошерстов, Л. С. Назарова и А. П. Сколдинов в процессе поисков активных нейротропных веществ среди различных производных конденсированных систем пиперазина. Трилазин представляет собой дихлоргидрат 10-[γ-(1,4-диазабицикло[4,3,0]нонанил-4)-пропил]-2-трифторметилфенотиазина (формула X). Это белый со слабым кремовым оттенком порошок, легко растворимый в воде и спирте; температура плавления 158—162°C, молекулярная масса 506,5. Ранее было показано, что введение диазабициклического остатка в качестве компонента молекулы бутирофенонов приводит к образованию активных соединений, обладающих нейролептическими свойствами (азабутирон и его аналоги).

Трилазин обладает высокой нейротропной активностью у белых мышей, крыс, кроликов, собак. Симптомы общей торможения активности, каталепсии — неподвижности, вялости действия трилазина на естественных, порою искусственных животных, порою ярче всего проявляется у кроликов и собак. У крыс и собак выражены наблюдаемые Irwin (1953) изменения чувствительности к действию нейролептиков. Вызывает резкое угнетение глубокой гипотермии.

При внутривенном введении животные погибали через 2—4 ч.

Для изучения влияния трилазина на рефлекторную реакцию у крыс с соавторами (1953).

Крыса обучается избегать возмущения на вертикальном времени.

Подобно другим нейротропным веществам, трилазин в дозе 0,5 мг/кг, приближаясь к порогу действия, превосходит на белых мышках действие трилазина на двигательную активность. Было выяснено, что трилазин проявляет более выраженный эффект при отравлении (табл. 32).

Значительно более выражены эффекты трилазина у мышей (антагонизм по отношению к действию нейролептиков).



Трилазин обладает высокой и достаточно избирательной нейротропной активностью, вызывает у животных (белых мышей, крыс, кроликов, морских свинок, кошек, собак) симптомы общего успокоения: снижение локомоторной активности, каталепсию, при увеличении дозы — явления сонливости, вялости, заторможенности. В общей картине действия трилазина преобладают признаки каталепсии — неподвижности, своеобразного застывания в неестественных, порой причудливых позах. Каталепсия ярче всего проявляется у белых крыс и мышей, а также у кроликов и собак. У кошек явления двигательной заторможенности выражены слабее. Последнее согласуется с наблюдением Irwin (1966), отметившего меньшую видо-чувствительность двигательной сферы кошек к действию нейролептиков. В токсических дозах препарат вызывает резкое угнетение животных, боковое положение, глубокую гипотермию.

При внутривенном введении летальных доз трилазина животные погибали через несколько минут от остановки дыхания. При внутрибрюшинном введении картина отравления развивалась медленно, животные гибли через 2—4 ч.

Для изучения влияния трилазина на высшую нервную деятельность у крыс вырабатывали прочную условно-рефлекторную реакцию избегания по методу Courvoisier с соавторами (1953).

Крыса обучается избегать электрического раздражения: животное взбирается на вертикальный стержень и находится там в течение некоторого времени. Условным сигналом служит звук.

Подобно другим нейролептикам трилазин подавляет условный рефлекс избегания в небольших дозах — 0,25—0,5 мг/кг, приближаясь в этом отношении к трифтазину и значительно превосходя по активности аминазин. Влияние трилазина на двигательную активность изучали в опытах на белых мышах при помощи многоканального актометра. Было выяснено, что препарат снижает спонтанную и ориентировочную активность животных, но это действие проявляется при относительно высоких дозах — 2 мг/кг и более (табл. 32).

Значительно более избирательной оказалась способность трилазина предупреждать стимулирующий эффект фенамина у мышей (антагонизм к ФГА), что весьма характерно для нейролептиков и, согласно нашим наблюдениям,



Таблица 32

Влияние трилазина на спонтанную двигательную активность белых мышей<sup>1</sup>

Доза, мг/кг	СДА	
	число пробежек за 1 ч	угнетение, %
Контроль (H <sub>2</sub> O)	391 (267÷515)	—
1	355 (0÷710)	9 (P>0,05)
2	216 (137÷295)	45
10	17 (8÷26)	96

позволяет предполагать наличие у вещества антипсихотического эффекта (К. С. Раевский, 1973). Результаты опытов, выполненных с помощью методики ФГА были приведены выше (см. табл. 30).

Таким образом, трилазин проявляет высокую избирательность в подавлении ФГА и, наоборот, относительно мало активен в отношении СДА мышей. Значительное угнетение СДА достигается лишь при введении дозы, равной 10 мг/кг.

В опытах, проведенных с помощью методики «вращающегося стержня» (Dunham, Miya, 1957)<sup>1</sup>, было установлено, что в дозах, вызывающих основные проявления нейротропных эффектов (угнетение условных рефлексов и антагонизм с фенамином), трилазин не вызывает падения мышей с вращающегося стержня. Признаки миорелаксации начинали проявляться лишь при дозах 5—10 мг/кг и выше; ЭД<sub>50</sub> препарата по этому тесту составила 12 (6,4÷22,6) мг/кг. В экспериментах на ненаркотизированных кроликах с хронически вживленными корковыми электродами обнаружено, что, начиная с дозы 2 мг/кг, трилазин влияет на ЭЭГ. Уже на 3-й минуте после введения вещества в ЭЭГ появляются группы медленных высокоамплитудных колебаний, а на 6-й минуте синхронизированный медленный ритм становится доминирующим.

<sup>1</sup> Этот метод позволяет выявить «моторный дефицит», т. е. нарушение у животных нормальной локомоции, координации движений и мышечную релаксацию.



Установлено, что психотропные вещества способны отчетливо влиять на суммацию импульсов, причем нейролептики затрудняют, а транквилизаторы и антидепрессанты в малых дозах облегчают, а в больших — угнетают суммационную способность ЦНС (В. В. Закусов, 1969, 1971). Представлялось целесообразным выяснить, активен ли трилазин в отношении феномена суммации. Эксперименты, выполненные по методике Закусова, показали, что препарат уже в дозе 0,1 мг/кг угнетает суммационную способность (см. рис. 17).

Подобно другим фенотиазиновым нейролептикам, трилазин в дозах, равных 0,01—0,05 мг/кг, предупреждает рвоту у собак, обусловленную введением апоморфина. Как уже было отмечено, трилазин способен увеличивать продолжительность действия тиопентал-натрия у мышей и усиливать его наркотический эффект. Противосудорожными и противотреморными свойствами трилазин, подобно другим известным нейролептикам, не обладает.

Высокая нейротропная активность препарата дает основание предполагать, что трилазин найдет применение в практической медицине, в первую очередь для лечения нервных и психических заболеваний, а также в анестезиологии в качестве седативного средства и потенциатора эффектов наркотических веществ.

Следовательно, трилазин является высокоактивным нейротропным препаратом, по профилю действия близким к нейролептикам. Ему присущи все основные свойства, характерные для этого класса соединений: избирательное угнетение условных рефлексов, антагонизм с возбуждающим действием фенамина, синхронизирующее влияние на ЭЭГ, противорвотный эффект, способность потенцировать действие депрессантов, каталептогенные свойства. Как видно из табл. 33, трилазин по своей активности занимает положение, близкое к проперициазину, но значительно отличается от последнего по степени избирательности этого эффекта. Соотношение эффективных доз трилазина по приведенным в табл. 33 тестам в значительной степени приближает этот нейролептик к трифтазину — препарату с высокоизбирательным нейролептическим эффектом (см. главу 3).

О фармакологическом сходстве трилазина с трифтазином свидетельствует также высокая каталептогенная активность обоих соединений и близость их химического строения. Пиперидиновые препараты — тиоридазин и



Таблица 33

Сравнительная активность нейролептиков по антифенаминовому эффекту и потенцированию действия тиопентал-натрия

Вещество	Антагонизм с фенамином ( $ЭД_{0,5}$ ), мг/кг	Потенцирование эффекта тиопентал-натрия ( $ЭД_{50}$ ), мг/кг	Индекс «избирательности»
Тиоридазин	3	9,0 (7,5 ÷ 10,7)	3
Проперициазин	0,5	0,8 (0,6 ÷ 1,0)	1,6
Трифтазин	0,086	2,6 (1,53 ÷ 4,42)	30
Трилазин	0,28	4,5 (3,26 ÷ 6,2)	16

проперициазин — можно характеризовать как нейролептики неизбирательного действия с умеренно выраженным антифенаминовым эффектом. Более активным из них является проперициазин.

Своеобразие нейрофармакологического спектра трилазина наряду с его относительно малой токсичностью и отсутствием нежелательного влияния на кровь и внутренние органы дает основание полагать, что препарат найдет применение в практической медицине, прежде всего в клинической психофармакотерапии.

О механизме

Вопрос о механизме хотропных веществ лением этих препара редко случалось и широкое эксперимен бенно, если иметь в направленные на вы действия. Несмотря ную нейролептикам, в механизме их де очередь это относит терапевтических ас типсихотического э люцинаций. Важно ся, как правило, не лечения нейролепти ния требуется значи Одна из главных ствия психотропны сти моделирования менте на животных действия веществ лексно в нескольких электрофизиологич сов, 1967, 1972, 19 димость использо удобные для масс макологического как правило, на а лияции. В програм ность нескольких нения у челове активности веще стороны, и его л



## Глава 8

### О механизме действия нейролептиков

Вопрос о механизме действия нейролептиков, как и психотропных веществ вообще, возник одновременно с появлением этих препаратов. Клинический опыт, как это нередко случалось и в прошлом, значительно опередил широкое экспериментальное изучение нейролептиков, особенно, если иметь в виду фундаментальные исследования, направленные на выяснение природы их терапевтического действия. Несмотря на обширную литературу, посвященную нейролептикам, сегодня, как и 20 лет назад, многое в механизме их действия остается неясным. В первую очередь это относится к природе важнейшего из фармако-терапевтических аспектов действия нейролептиков — антипсихотического эффекта, т. е. устранения бреда и галлюцинаций. Важно отметить, что это действие развивается, как правило, не ранее чем через 1—2 нед с начала лечения нейролептиками, хотя нередко для его достижения требуется значительно больший срок.

Одна из главных трудностей изучения механизма действия психотропных средств заключается в невозможности моделирования психических расстройств в эксперименте на животных. В связи с этим изучение механизма действия веществ этого типа должно проводиться комплексно в нескольких главных аспектах — поведенческом, электрофизиологическом, нейрохимическом (В. В. Закусов, 1967, 1972, 1973). В ряде случаев возникает необходимость использовать простые экспериментальные приемы, удобные для массового эксперимента в рамках нейрофармакологического скрининга. Такие методы основываются, как правило, на аналогии или ранее обнаруженной корреляции. В программе скрининга один из методов или совокупность нескольких из них должны обеспечивать возможность предсказания психотропного эффекта нового соединения у человека. В этом случае корреляция между активностью вещества в модельном эксперименте, с одной стороны, и его лечебным эффектом в клинике, с другой,



должна, как правило, иметь материальную природу, т. е. основываться на общности механизма действия вещества в том и другом случае. Механизм действия может оставаться при этом неизвестным.

Основываясь на известном факте антагонизма, проявляемого нейрорептиками по отношению к фенамину, мы предположили, что активность веществ этого типа по тесту ФГА будет коррелировать с их эффективностью в клинике (К. С. Раевский, 1965). Это впоследствии подтвердилось на примере ряда нейрорептиков разного строения. Высокий коэффициент корреляции —  $0,95 \pm 0,033$  — для двух указанных явлений дает основание предполагать общность материальной природы эффектов, наблюдаемых в эксперименте и клинике (К. С. Раевский, 1973). Правоммерность такого предположения подтверждается тем, что хроническое злоупотребление амфетамином в некоторых странах проявляется психотической симптоматикой, трудно отличимой от истинных психозов, в частности параноидной шизофрении (Milhaud, Klein, 1973).

Другим примером корреляции, обнаруживаемой в эксперименте и клинике, является параллелизм между нейрорептической активностью ряда известных веществ и их способностью вызывать у животных состояние каталепсии с одновременным повышением содержания в мозге гомованилиновой кислоты — главного метаболита дофамина (Stille e. a., 1971). Однако новый нейрорептик клозапин (производное дибензодиазепина) оказался исключением: его высокая антипсихотическая активность не коррелирует с данными эксперимента — при однократном введении препарат не вызывает каталепсии и почти не влияет на метаболизм дофамина в мозге. Вместе с тем подобно другим нейрорептикам, клозапин обладает свойством угнетать условные рефлексy у животных, оказывает тормозящее влияние на восходящую активирующую систему ствола мозга, подавляет вегетативную иннервацию.

Центральные норадренергические и дофаминергические структуры, вовлекаемые в механизм стимулирующего эффекта фенамина, по современным представлениям, играют важную роль и в происхождении психических заболеваний, в частности аффективных расстройств (Weil-Malherbe, 1970). В связи с этим моноаминергическая передача нервного возбуждения в ЦНС оказалась тем узловым звеном, на изучение которого были направлены в последнее время усилия фармакологов, нейрофизиоло-

гов, биохимиков, мор-  
фия оказались плодот-  
принципиальные сто-  
Развитие многих в-  
вания, особенно в  
тройной микроскопии  
ком для изучения ме-  
нескольких главных  
можно выделить след-  
а) структурно-хим  
чении строения ве-  
свойств;

б) изучение фунда-  
числе молекулярных  
веществ (влияние на  
тику, транспорт по  
в) нейрохимическ  
медиаторов при дейс-  
г) морфологическ  
дов гистохимии, эл-  
скопии;

д) нейрофизиолог  
логический подход к  
го эффекта;

е) фармакологиче  
распределения, мет-  
веществ; фармакоди-  
взаимодействия не-

ж) изучение токс-  
щую нервную деят-

з) клиническое  
тропных средств.

Поскольку вопро-  
нейрорептиков бы-

результаты биохим-  
гических и нейро-  
низма действия не-

Известно, что  
оказывают сложн  
ЦНС. В ранних  
14 фармакология



гов, биохимиков, морфологов, психиатров. Эти исследования оказались плодотворными и позволили понять многие принципиальные стороны действия нейролептиков.

Развитие многих весьма совершенных методов исследования, особенно в области нейрохимии, биохимии, электронной микроскопии, нейрофизиологии послужило толчком для изучения механизмов психотропного эффекта в нескольких главных направлениях, среди которых условно можно выделить следующие:

а) структурно-химический подход, основанный на изучении строения вещества и его физико-химических свойств;

б) изучение фундаментальных биохимических, в том числе молекулярных механизмов действия психотропных веществ (влияние на биологические мембраны, биоэнергетику, транспорт ионов и метаболитов и т. д.);

в) нейрохимический анализ состояния и функции медиаторов при действии психотропных веществ;

г) морфологический анализ, включая применение методов гистохимии, электронной и флюоресцентной микроскопии;

д) нейрофизиологический, в том числе электрофизиологический подход к изучению природы нейролептического эффекта;

е) фармакологический анализ (общие закономерности распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ; фармакодинамика и фармакокинетика, изучение взаимодействия нейролептиков с веществами-анализаторами, изучение токсичности новых препаратов);

ж) изучение влияния психотропных веществ на высшую нервную деятельность, поведение и эмоции;

з) клиническое изучение механизма действия психотропных средств.

Поскольку вопросы структурно-химической общности нейролептиков были уже рассмотрены, кратко изложим результаты биохимических, физико-химических, морфологических и нейрофармакологических исследований механизма действия нейролептиков.

### Биохимические исследования

Известно, что нейролептики, прежде всего аминазин, оказывают сложное влияние на многие стороны обмена в ЦНС. В ранних исследованиях было показано, что амина-



зин уменьшает потребление  $O_2$  тканью мозга (Bernsohn e. a., 1956), однако, согласно другим данным, при определенных условиях удается наблюдать противоположный эффект. Так, Abood (1955) в опытах *in vitro* наблюдал стимуляцию потребления  $O_2$  тканью мозга в присутствии  $10^{-5}$  моль аминазина, а при более высоких концентрациях ( $10^{-3}$ — $10^{-4}$  моль) — снижение потребления  $O_2$ . Подобная закономерность была позднее найдена в опытах на целом животном. З. И. Савченко обнаружила увеличение потребления  $O_2$  гомогенатами коры мозга крыс при введении аминазина в дозе 0,5 мг/кг и снижение потребления  $O_2$  при дозе 10 мг/кг.

В трактовке результатов такого рода существенную роль могут играть, по-видимому, особенность метаболизма ткани в разных структурах мозга, неодинаковая чувствительность этих образований к нейролептикам, неравномерность распределения препарата в мозге вследствие различий в проницаемости гемато-энцефалического барьера отдельных структур мозга. Согласно наблюдениям С. А. Саркисова с соавт. (1966), трифтазин в дозе 1 мг/кг снижает уровень дыхания в коре мозга и повышает его в ретикулярной формации. По другим данным, трифтазин в дозе 5 мг/кг не влияет на потребление  $O_2$  гомогенатами мозга крыс (С. П. Филиппов, С. В. Захаров, 1968).

Большое число исследований посвящено изучению влияния нейролептиков на различные ферменты, в том числе ферменты дыхательной цепи. Уже в 1953 г. возникло предположение, согласно которому общий депримирующий эффект аминазина может быть связан с уменьшением активности дегидрогеназ (Decourt). Снижение дегидрогеназной активности при действии аминазина действительно удалось обнаружить (Р. В. Чаговец, Е. В. Лахно, 1957; И. Н. Щелованова, 1958; Р. П. Порфирьева, С. С. Бойко, 1973, и др.). Отмеченная двухфазность действия аминазина в зависимости от дозы или концентрации проявляется и при его влиянии на дегидрогеназную активность. Изучая окисление сукцината в гомогенатах мозга крыс в присутствии разных концентраций аминазина, Kraus и Simane (1967) нашли, что нейролептик в концентрации  $2 \cdot 10^{-4}$  моль стимулирует окисление сукцината, а в концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  моль проявляет отчетливый ингибирующий эффект. Заслуживает внимания гипотеза о химическом сродстве аминазина к рибофлавину и связи нейролептиче-



ского эффекта с угнетением флавиновых ферментов (Yagi e. a., 1956). В опытах *in vitro* показано, что аминазин может образовывать комплекс с флавинадениндинуклеотидом (ФАД) оксидазы аминокислот, что влечет за собой конкурентное ингибирование фермента (Yagi e. a., 1959). Подробное изучение в том же направлении ряда фенотиазиновых нейролептиков позволило прийти к заключению, что способность ингибировать флавиновые ферменты коррелирует с активностью веществ по угнетению условного рефлекса избегания у животных и средней эффективной дозой, терапевтически эффективной у больных (Gabay, Harris, 1967). Фенотиазины, лишенные антипсихотического действия (тримепразин, промазин и прометазин), не ингибируют фермент. Неэффективным был сульфоксид аминазина, который, как известно, не оказывает психотропного действия. Для реализации ингибирующего эффекта строение боковой цепи молекулы нейролептика играет, по-видимому, более важную роль, чем заместитель в положении 2 фенотиазинового кольца: этаперазин более активный ингибитор, чем трифлупромазин. Среди соединений с различными радикалами в положении 2 ингибирующая активность снижалась в той же последовательности, что и нейротропный эффект:  $CF_3 > Cl > H$ . Полагают, что в силу конкурентного характера ингибирования нейролептики связываются с теми же самыми структурами на поверхности апофермента, что и ФАД.

Большое число исследований посвящено изучению влияния нейролептиков на цитохромоксидазу. Показано избирательное угнетение этого фермента аминазином *in vitro* (Abood, 1955; Bernsohn e. a., 1959; Matsubara, Hugi-hara, 1968). Не вполне ясно, однако, проявляется ли указанный эффект в условиях целого организма. По данным Moraczewski и Anderson (1966), аминазин, трифтазин и некоторые другие фенотиазиновые производные угнетают активность цитохромоксидазы *in vitro* и *in vivo*, однако в последнем случае только в очень высоких дозах. Согласно наблюдениям других исследователей, угнетение цитохромоксидазы наблюдается при введении аминазина в дозах, равных 5—10 мг/кг (Е. Л. Доведова, 1966).

Угнетение энергетического обмена ткани мозга при действии нейролептиков, по-видимому, имеет сложную природу. По данным Matsubara и Hagi-hara (1968), возможны три типа угнетения дыхательных ферментов фармакологическими веществами: ингибирование транспорта элек-



тронов, разобщение дыхания и фосфорилирования и ингибирование переноса энергии. В низких концентрациях фенотиазиновые нейролептики действуют как разобщители, в высоких — как ингибиторы переноса электронов. Эффект высоких концентраций сопровождается нарушением структуры митохондрий и вряд ли может быть получен в опытах на животных при введении терапевтических доз препаратов.

Результаты этой работы показали неэффективность сульфоксида аминазина, что согласуется с данными исследователей, работавших с другими объектами (Miller, Iversen, 1974). Разобщающий эффект аминазина отмечают многие исследователи (Е. Л. Доведова, 1967; З. И. Савченко, 1970; Abood, 1955, и др.).

Значительный интерес представляет вопрос о возможном взаимодействии нейролептиков с АТФ и АТФ-азой. Несмотря на некоторую разноречивость данных, полученных разными авторами, работавшими в неодинаковых условиях, в целом можно заключить, что аминазин в зависимости от дозы или концентрации способен изменять активность АТФ-аз, причем АТФ-аза, активируемая  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , оказалась более чувствительной к действию нейролептика, чем АТФ-аза, активируемая  $\text{Mg}^{2+}$  (Abood, 1955; Bernsohn e. a., 1956, и др.). Трифтазин ингибирует АТФ-азу в меньших концентрациях, чем аминазин (Chowdhury e. a., 1969). В исследованиях, выполненных в Институте фармакологии АМН СССР совместно с сотрудниками Института мозга АМН СССР, показано, что при введении крысам трифтазина активность АТФ-аз существенно не изменяется или повышается, но одновременно в мозге снижается содержаниенорадреналина и АТФ, а также активность ацетилхолинэстеразы (Н. Б. Высоцкая и др., 1971; В. М. Воробьева и др., 1973). Предполагают, что снижение уровня АТФ, отмечающееся преимущественно в митохондриальной фракции нервных окончаний, обусловлено замедлением под действием нейролептиков синтеза АТФ (Е. Л. Доведова, Р. П. Порфирьева, 1974). Следствием угнетения энергетического обмена является, по-видимому, снижение уровня катехоламинов в мозге (М. Н. Лебедева, 1970; Н. Б. Высоцкая и др., 1971) и периферических органах, богатых адренергической иннервацией (В. А. Арефолов и др., 1973). Угнетающее влияние аминазина на синтез рибосомальной РНК в мозге крыс также может быть обусловлено ингибированием процес-



сов окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ (Breitbart e. a., 1973).

Данные о снижении уровня АТФ в мозге согласуются с результатами, полученными другими авторами, наблюдавшими одновременно и снижение содержания креатинфосфата (З. И. Савченко, 1968). В противоположность этому в ряде исследований было найдено увеличение содержания АТФ после введения аминазина (Grenell, 1957), либо отсутствие существенных изменений уровня АТФ и креатинфосфата (Chowdhury e. a., 1969). Следует иметь в виду, что конечный эффект нейролептика в большой степени зависит от дозы и времени, прошедшего после введения препарата. Так, через 3 ч после инъекции аминазина не было отмечено изменений в содержании АТФ в мозге крыс, через 6 ч уровень АТФ оказался повышенным (Wilson, 1969). Резюмируя, можно сказать, что в общем нейролептики наряду с угнетением ферментных систем дыхания и гликолиза вызывают снижение активности ферментов, катализирующих синтез и распад макроэргических соединений, нарушают их утилизацию, приводя к накоплению этих веществ в ткани мозга.

Нейролептики, таким образом, не оказывают направленного, специфичного по отношению к тому или иному ферменту действия, их эффект является скорее общим, «глобальным» и объясняется, по-видимому, взаимодействием с биологическими мембранами.

Известно, что аминазин вызывает угнетение процессов клеточного метаболизма, протекающего на мембранах. Возникла гипотеза, согласно которой именно биологические мембраны, в том числе поляризованные мембраны нейронов, могут являться объектом воздействия нейролептиков (Spirtes, Guth, 1964). В пользу этого свидетельствуют данные о поверхностной активности фенотиазиновых нейролептиков, проявляющейся в условиях модельных опытов (Zograf, Auslender, 1965; Ahtee, 1966). Известно, что нейролептики способны образовывать мономолекулярный слой на поверхности мембраны, следствием чего является изменение поверхностного натяжения и проницаемости последней (Murphree, Domino, 1968). Универсальная роль биологических мембран в обеспечении нормального функционирования нейронов позволяет считать правомерной предлагаемую трактовку механизма «глобального» угнетающего действия аминазина и других близких к нему соединений.



Обладая электронодонорными свойствами, нейролептики могут, по-видимому, в одних случаях увеличивать поляризацию нейрональных мембран, в других — вызывать эффект деполяризации. Взаимодействуя с внешней поверхностью мембраны нейрона, которой приписывают электроакцепторные свойства, фенотиазиновые нейролептики вызывают деполяризацию мембраны. При взаимодействии с внутренней поверхностью мембраны имеется противоположный эффект. Нарушение целостности двойного электрического слоя мембраны под влиянием вещества влечет изменения в избирательной проницаемости последней для органических и неорганических ионов (Ф. Н. Пирназарова и др., 1967).

Полагают, что благодаря электронодонорным свойствам нейролептики могут образовывать комплексы с различными компонентами клеточных мембран (Karremann e. a., 1959) и ингибировать транспорт электронов на различных участках дыхательной цепи (Matsubara, Nagihara, 1968). Электронодонорная гипотеза механизма действия нейролептиков подверглась критике (Bloor e. a., 1970). Выяснилось, что фенотиазиновые производные не обладают столь мощными электронодонорными свойствами, как это предполагалось раньше (Karremann e. a., 1959). Оказалось, в частности, что введение диалкиламиноалкильной боковой цепи в положение 10 уменьшает электронодонорные свойства соединений по сравнению с фенотиазином. Авторы придают важное значение гибкости молекулы фенотиазиновых производных и их способности к комплексообразованию. Важную роль в придании молекулы гибкости играет, по-видимому, атом серы фенотиазинового кольца, так как феноксазины, например, где сера заменена кислородом, оказались фармакологически неактивными.

Другой аспект связи между активностью нейролептиков и их физико-химическими свойствами — это их способность к образованию мономолекулярных слоев (Seeman, Bialy, 1963). Свойство образовывать монослой с понижением поверхностного натяжения и сопутствующим изменением проницаемости мембраны является, по своей вероятности, общим для всех нейролептиков и коррелирует с их фармакологической активностью (Murphree, Domino, 1968).

Касаясь возможного механизма связывания нейролептиков с нейрональными мембранами, следует иметь в виду, прежде всего возможность гидрофобных взаимодействий.

...экспериментах по  
...ампазина в си  
...мембраны синап  
...1000:1. При взаимодей  
...ближайшими к моле  
...мембраны оказываютс  
(1972).  
...образом, физико-хими  
...нейролептиков (электронодонорны  
...образованию мономолекулярны  
...натяжение и проница  
...играют, по-видимому, в  
...фармакологического эффекта  
...уровне.

### Морфогистохимия

Влияние ампазина и других  
...химическую, в том числе ул  
...мозга изучено достаточ  
...в эксперименте на животн  
...введением препарата, н  
...материале. А. Д. Зарубашв  
...архитектонику мозга боль  
...отравления амином, по  
...тельна к действию нейр  
...островков и шипиков. Изме  
...действии разных доз амина  
...области коры, в центрально  
...гипоталамусе. Наблюда  
...ароматиза, отека, измен  
...структуры нейронов гипот  
...ампазина в перву  
...активности. Это рассма  
...ментов (Э. Н. Попова, Н  
...значительно меньше в  
...других нейролептиком  
...от амином действе  
...психическим является трифт  
...исследования были вы



В модельных экспериментах показано, что коэффициент распределения аминазина в системе мембрана — буфер (использовали мембраны синапсом и эритроцитов) очень высок 1000 : 1. При взаимодействии нейролептика с мембраной ближайшими к молекуле вещества участками внутри мембраны оказываются гидрофобные связи (Seeman, 1972).

Таким образом, физико-химические характеристики нейролептиков (электронодонорные свойства, способность к образованию мономолекулярных слоев, влияние на поверхностное натяжение и проницаемость биологических мембран) играют, по-видимому, важную роль в реализации фармакологического эффекта этих веществ на молекулярном уровне.

### Морфогистохимические данные

Влияние аминазина и других нейролептиков на микроскопическую, в том числе ультрамикроскопическую структуру мозга изучено достаточно подробно, причем не только в эксперименте на животных с однократным и длительным введением препарата, но и на патологоанатомическом материале. А. Д. Зарубашвили (1961), изучавший патологическую архитектуру мозга больных, погибших в результате отравления аминазином, показал, что наиболее чувствительна к действию нейролептика система дендритных отростков и шипиков. Изменения структуры нейронов при действии разных доз аминазина найдены в сенсомоторной области коры, в центральном сером веществе среднего мозга, гипоталамусе. Наблюдались явления набухания ядер, хроматолиза, отека, изменения в синапсах были менее выраженными (Э. П. Попова, 1968). Изучение ультраструктуры нейронов гипоталамуса показало, что под влиянием аминазина в первую очередь изменяются структуры митохондрий. Это рассматривают как результат понижения активности локализованных в них дыхательных ферментов (Э. Н. Попова, Н. Н. Боголепов, 1966).

Значительно меньше внимания до последнего времени уделяли морфологическому изучению результатов действия других нейролептиков, в частности, тех, которые в отличие от аминазина обладают более избирательным антипсихотическим действием. Типичным нейролептиком этой группы является трифтазин; отдельные морфологические исследования были выполнены с помощью методов свето-



вой микроскопии и гистохимии (С. А. Саркисов и др., 1966; И. С. Якобсон, 1967).

По многочисленным данным литературы, одной из важных «точек приложения» нейролептиков может быть ретикулярная формация ствола мозга (В. Г. Агафонов, 1956; В. В. Закусов, 1964б; Hiebel e. a., 1954; Killam, 1962, и др.). Представляет интерес электронномикроскопическое изучение ультраструктурных изменений нейронов, их отростков и синапсов ретикулярной формации ствола мозга при действии трифтазина. В указанном направлении действие нейролептиков почти не изучено. В работе Г. Р. Дубинской (1970) сообщается об изменениях мембранных структур нейронов коры головного мозга крыс при действии трифтазина. Исследований влияния трифтазина на ультраструктуру нейронов ретикулярной формации ствола мозга обнаружить не удалось.

Особый интерес представляет сравнительное изучение разных областей, принадлежащих к одной морфо-функциональной системе головного мозга. Совместно с В. А. Арефоловым мы изучали ультраструктуру нейронов ретикулярной формации продолговатого и среднего мозга при действии различных доз трифтазина (В. А. Арефолов, К. С. Раевский, 1971, 1973). При этом сопоставляли структурные изменения с разнообразными проявлениями нейротропного эффекта препарата. Нервные клетки изучаемых областей мозга крыс заметно различались по тонкому строению. Среди нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга (гигантоклеточная область) многие имели большие размеры, хорошо развитые отростки, характерные скопления мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, окруженные рибосомами и полисомами. Мембраны располагались преимущественно параллельными рядами и занимали нередко огромные поля в цитоплазме (рис. 51). Нейроны ретикулярной формации среднего мозга имели меньшие размеры и менее развитые отростки, хотя и среди них встречались относительно крупные клетки. Гранулярный ретикулум и связанные с ним скопления рибосом и полисом были развиты слабее. Чаще гранулярный ретикулум был представлен единичными цистернами, разбросанными по цитоплазме под разными углами, реже — организован в системе параллельных пластин, наблюдаемых главным образом в крупных клетках. Другие ультраструктуры нейронов изучаемых областей различались менее отчетливо.

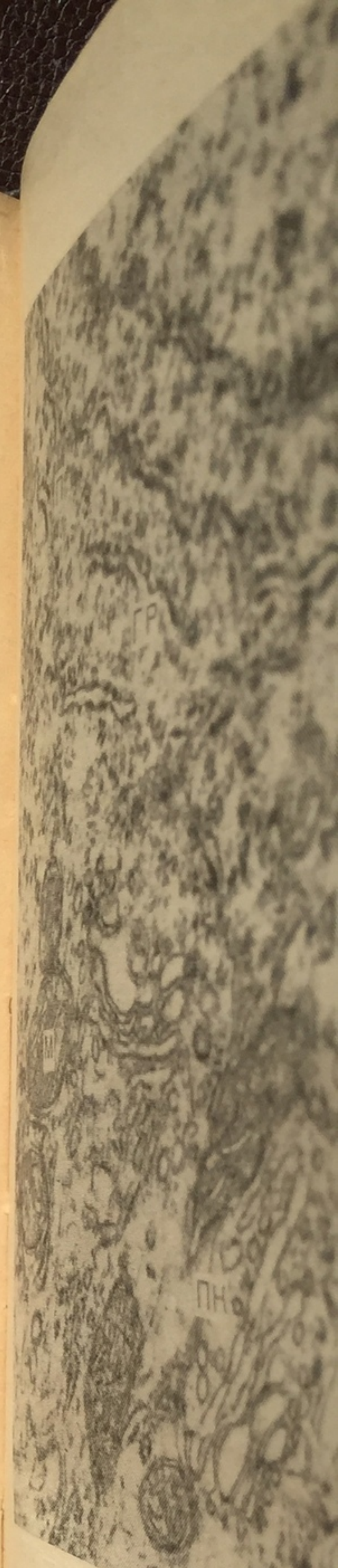


Рис. 51. Электронограмма нейрона ретикулярной формации продолговатого мозга крысы (норма).  
ПН — ядро, М — митохондрия, ГР — гранулярный эндоплазматический ретикулум.

Анализ электронограмм показал, что после введения трифтазина структура мембранного комплекса ретикулума изменяется. Эти изменения были менее выражены, лишь единичные клетки при дозе 1 мг/кг препарата проявляли



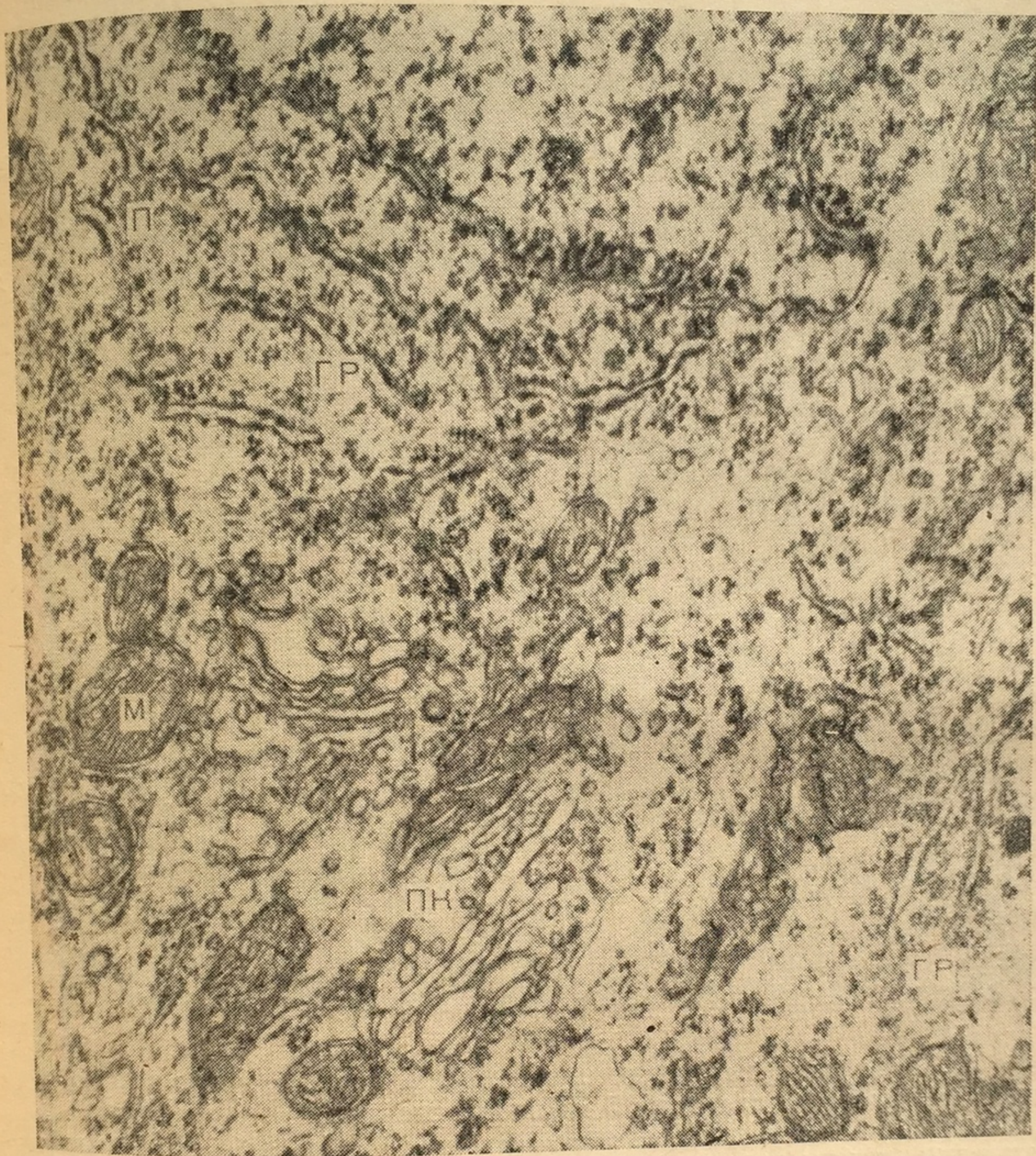


Рис. 51. Электронограмма нейрона ретикулярной формации продолговатого мозга крысы (норма).

Видны митохондрии (М), пластинчатый комплекс (ПК), гранулярный эндоплазматический ретикулум (ГР), полисомы (П).  $\times 43\ 000$ .

Анализ электронограмм показал, что через 3, 8 и 24 ч после введения трифтазина обнаруживаются реактивные изменения мембранных структур нейронов: митохондрий, пластинчатого комплекса, гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикулума и других образований. Эти изменения были менее выражены и затрагивали, как правило, лишь единичные клетки в первые часы после инъекции 1 мг/кг нейролептика, но с увеличением срока и дозы препарата проявлялись более отчетливо. Изме-



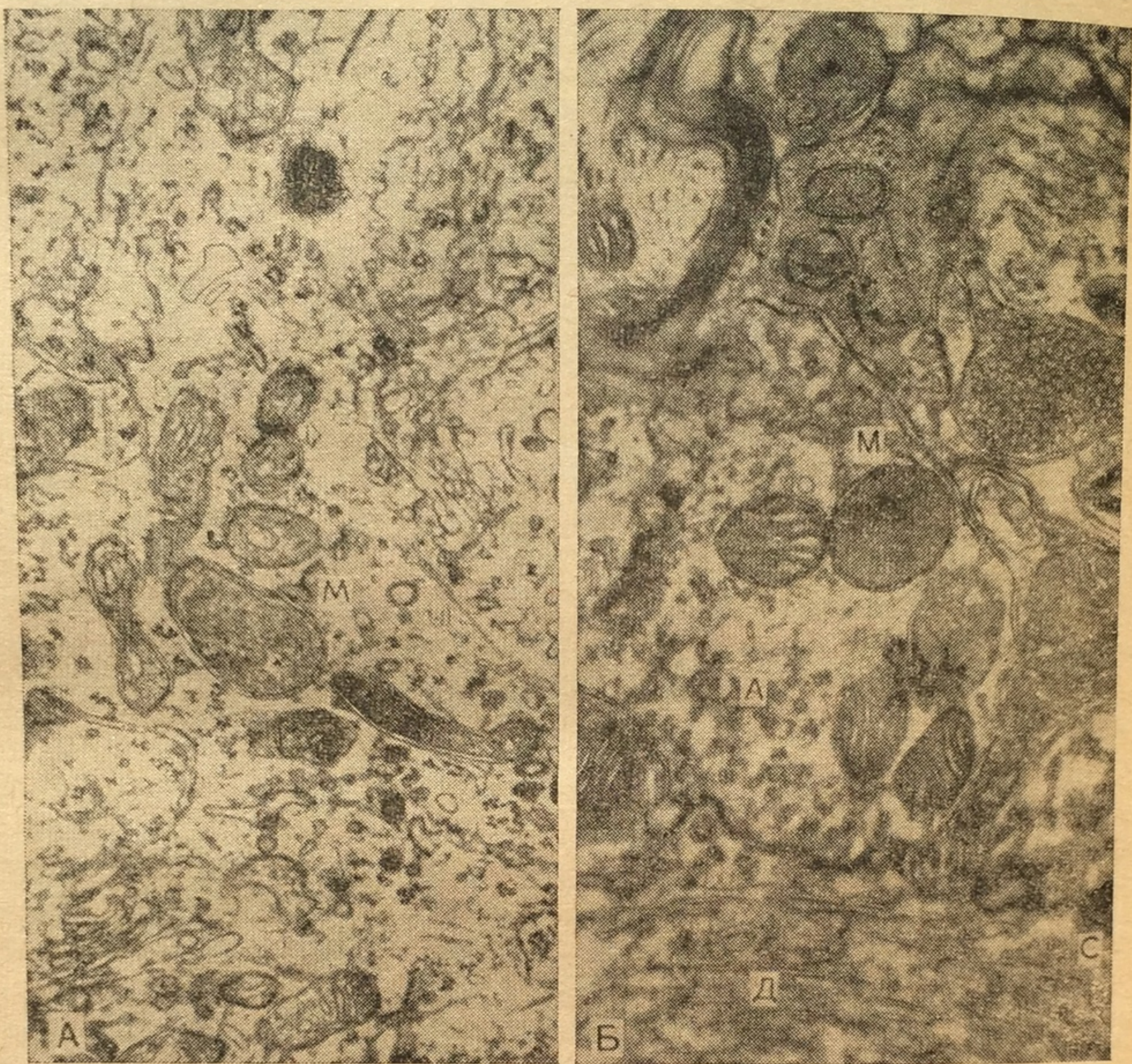


Рис. 52. Ультраструктура ретикулярной формации продолговатого мозга крысы после введения 5 мг/кг трифтазина.

А — цитоплазма нейрона через 3 ч после введения нейролептика. Видны органеллы, кристы которых перестают прослеживаться, в центре — митохондрия (М) с увеличением размером поперечного диаметра среза. Б — отростки нервных клеток через 8 ч после введения трифтазина. Аксон (А), дендрит (Д), синапс (С), митохондрия с гомогенным содержанием (М).  $\times 40\,000$ .

ния, наступающие после введения трифтазина в дозах 5 и 10 мг/кг, различались незначительно. Наиболее ранние реактивные изменения обнаруживались в митохондриях. Через 3 ч после введения нейролептика в дозе 5 мг/кг наряду с митохондриями, четко отграниченными двойной мембраной, хорошо выраженными кристами и мелкозернистым матриксом, чаще, чем в контроле, можно было наблюдать органеллы с набухшими внутренней и наружной мембранами, кристы в них располагались беспорядочно и в части органелл переставали прослеживаться. Внутренняя структура их представляет гомогенное осмиофильное содержимое, отграниченное двуконтурной мембраной



(рис. 52). В некоторых митохондриях с сохранными кристами отмечается расширение интеркристных пространств. Через 8 и 24 ч указанные изменения почти не прогрессируют, однако популяция митохондрий становится более гетерогенной.

Можно наблюдать митохондрии с разными формами перетяжек в виде «песочных часов», иногда как бы намекающее на деление одной митохондрии на две дочерние, сохраняющие общую двуконтурную оболочку, но уже перегороденные мембраной. Встречаются и так называемые дегенеративные формы митохондрий в виде плотных осмиофильных тел, в которых иногда прослеживаются слабо различимые кристы.

Для нейронов гигантоклеточной области особенно характерно значительное развитие мембран гранулярного эндоплазматического ретикула. Гладкий эндоплазматический ретикулум в интактных нейронах менее развит. Изменения гранулярного эндоплазматического ретикула при действии трифтазина выражены незначительно и проявляются через 8 и 24 ч после введения нейролептика в виде некоторого сужения полей вещества Ниссля, в ряде случаев дезорганизацией параллельных рядов мембран и некоторым снижением числа полисом. К этому времени обнаруживаются гиперплазия мембран гладкого ретикула, появление плоских цистерн, трубочек, вакуолей большего и меньшего размера (рис. 53). Последние располагаются близко от элементов пластинчатого комплекса или в контакте с ними. Пластинчатый комплекс также гиперплазируется, на некоторых полях цитоплазмы можно видеть до 8—10 комплексов (2—9 у интактных животных). Нередко пластинчатые комплексы располагаются в виде подковы. Составляющие их элементы разрастаются в длину, их окружают многочисленные везикулы и цистерны (рис. 54). Иногда процесс микровезикуляции хорошо выражен и мелкие пузырьки на срезах занимают значительные площади. Нередко около них находятся лизосомы, число которых также может увеличиваться (рис. 55). В отдельных лизосомах содержатся очаги просветления, расположенные эксцентрично. В некоторых случаях обнаруживаются структуры, подобные лизосомам, но без четкой отграничивающей мембраны, называемые очагами дегенерации. В цитоплазме клеток часто можно наблюдать микротельца (см. рис. 54, 55), а также структуры, напоминающие везикулы с диаметром около 100 нм, на наруж-



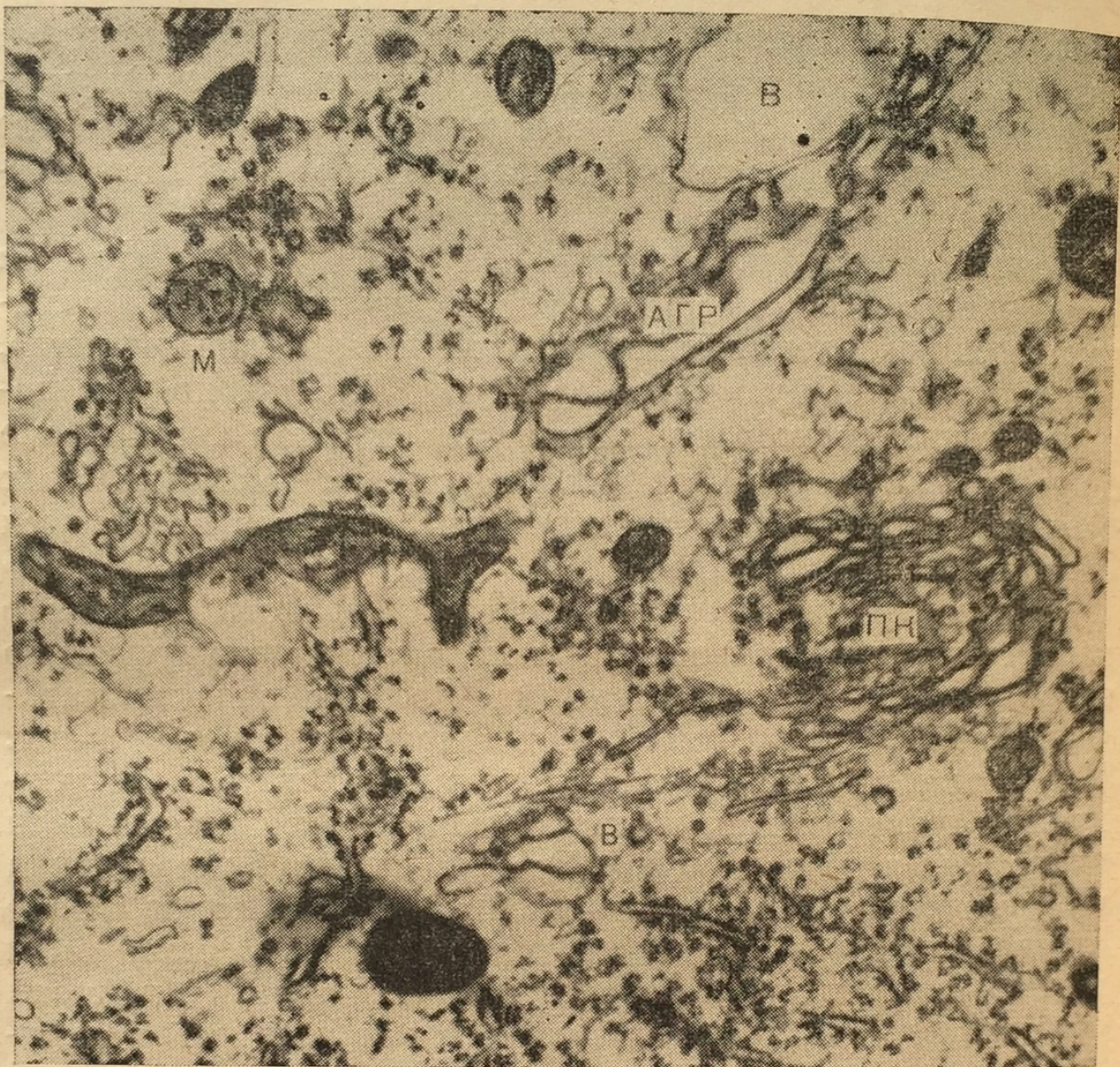


Рис. 53. Гиперплазия мембран агранулярного эндоплазматического ретикулума (АГР).

Цитоплазма нейрона ретикулярной формации ствола мозга через 8 ч после введения 5 мг/кг трифтазина. Видны вакуоли и цистерны разной формы (В), пластинчатый комплекс (ПК), микротельце (МТ).  $\times 40\ 000$ .

ной поверхности которых прикреплены осмиофильные гранулы, сходные с рибосомами. Подобные везикулы найдены в нервных клетках (Novikoff, 1967).

Ультраструктура нейронов ретикулярной формации среднего мозга после введения трифтазина заметно не отличается от контроля. Митохондрии и другие органеллы имели сохранную структуру. Изменения, как правило, обнаруживались в более крупных клетках через 8 и 24 ч после введения нейролептика. В некоторых нейронах можно было отметить появление большого разнообразия формы срезов органелл (длинных, изогнутых под различными углами, V-образных и др.). Иногда наблюдалось возрастание общего числа срезов митохондрий, а также полей

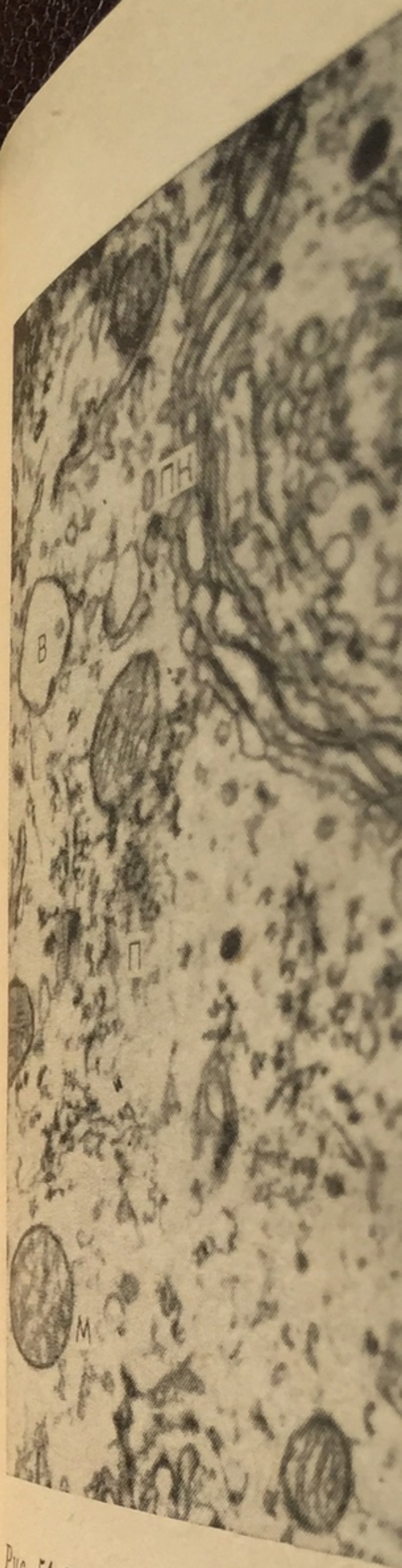


Рис. 54. Гиперплазия пластинчатого комплекса (ПК) продолговатого мозга через 8 ч после введения 5 мг/кг трифтазина.

Видны митохондрия (М), полисомы (П), гранулярный эндоплазматический ретикулум (ГЭР), микротельце (МТ).  $\times 40\ 000$ .

полисом и мембран гранулярной формации. Через 8 и 24 ч в некоторых нейронах наблюдалась гиперплазия пластинчатого комплекса (ПК) и вакуолей с осмиофильными гранулами. Таким образом, гиперплазия пластинчатого комплекса и вакуолей с осмиофильными гранулами является характерным признаком действия трифтазина на ретикулярную формацию среднего мозга. Н. Н. Боголепов, 1966). Известно, что митохондрии реагируют на различные воздействия как реактивные структуры.



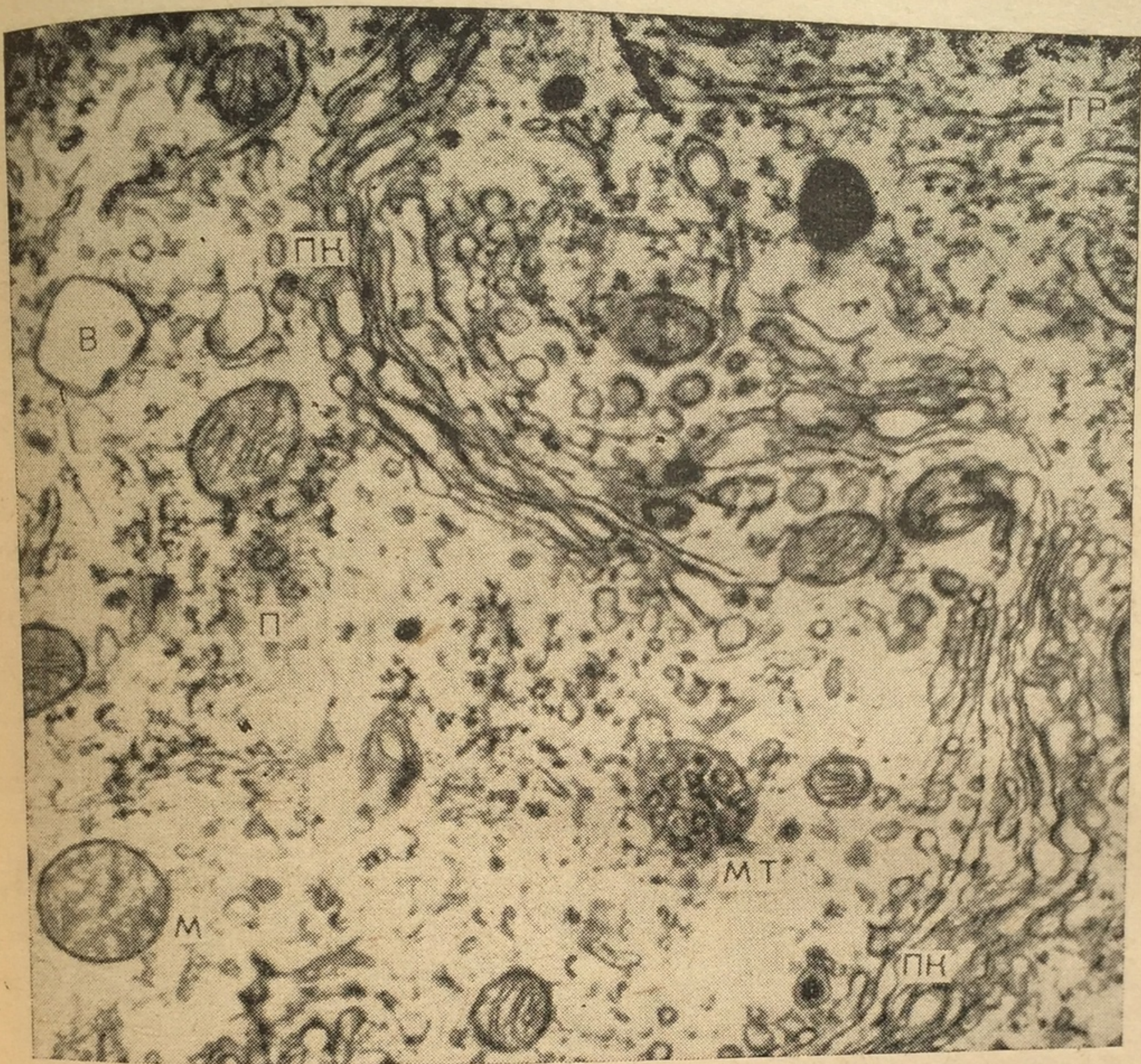


Рис. 54. Гиперплазия пластинчатого комплекса в нейроне ретикулярной формации продолговатого мозга через 8 ч после введения 5 мг/кг трифтазина.

Видны митохондрия (М), полисомы (П), вакуоли (В), пластинчатый комплекс (ПП), гранулярный эндоплазматический ретикулум (ГР), микротельце (МТ).  $\times 40\ 000$ .

полисом и мембран гранулярного ретикулума (рис. 56). Через 8 и 24 ч в некоторых клетках отмечалась умеренно выраженная гиперплазия пластинчатого комплекса, расширение профилей отдельных его цистерн и появление микровезикул и вакуолей с различным диаметром.

Таким образом, к введению трифтазина очень чувствителен митохондриальный аппарат клетки, который быстро реагирует изменением внутренней структуры некоторых органелл и форм митохондрий. Сходные изменения внутренней структуры митохондрий нейронов гипоталамуса наблюдались при действии аминазина (Э. П. Попова, Н. Н. Боголепов, 1966).

Известно, что митохондрии в ряде случаев могут рассматриваться как реактивные структуры, а изменение их



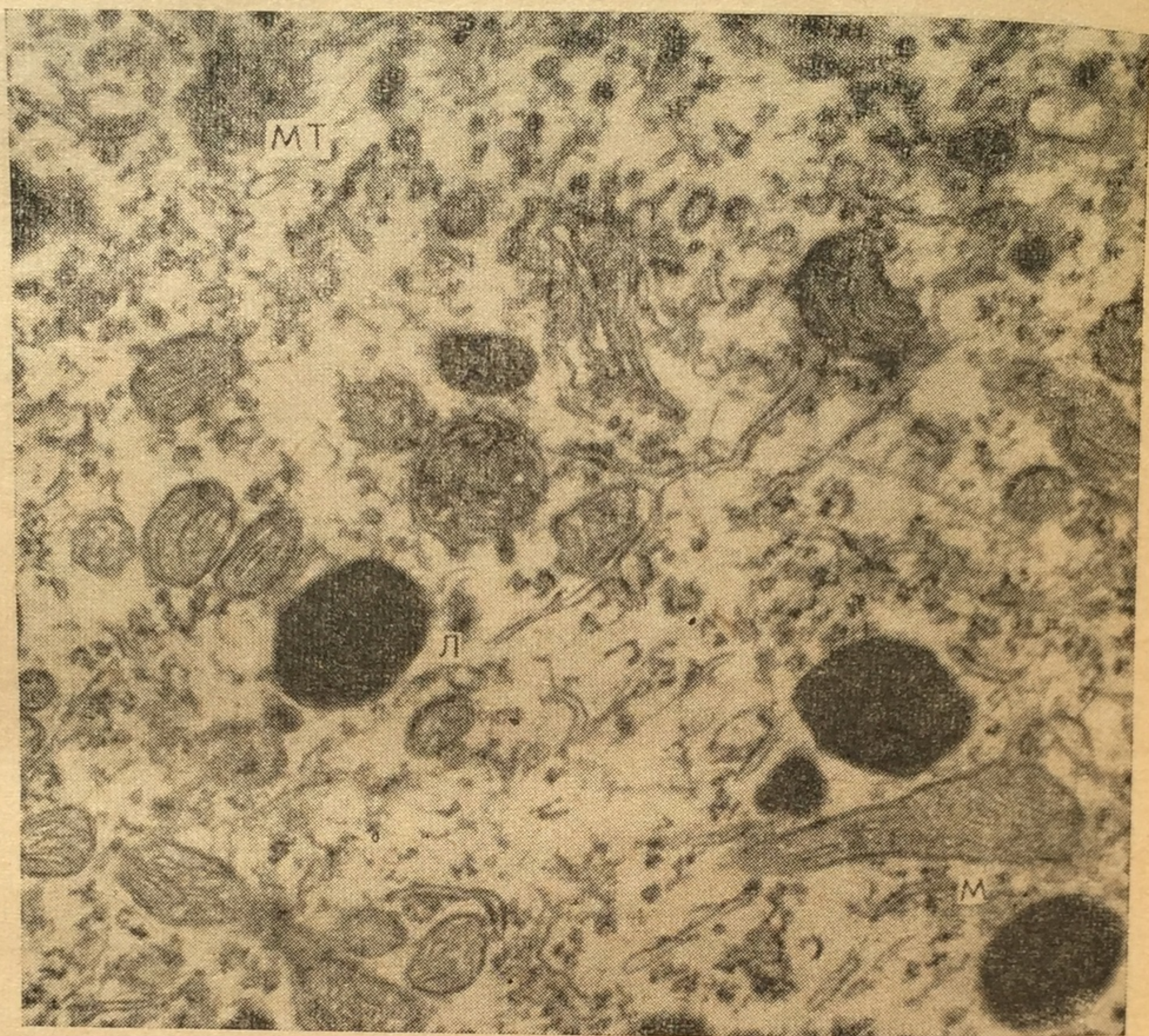


Рис. 55. Возрастание числа лизосом в нейроне ретикулярной формации продолговатого мозга крысы через 24 ч после введения 5 мг/кг трифтазина. Видны лизосомы (Л), микротельце (MT).  $\times 45\,000$ .

строения может сопровождаться нарушением дыхательной, фосфорилирующей и других функций (А. Ленинджер, 1966). В связи с этим можно предполагать, что действие трифтазина, имеющего как было показано, определенную митохондриальную направленность, сопровождается изменением некоторых функций митохондрий.

Интересно отметить, что ультраструктурные изменения, наступавшие под влиянием трифтазина, были неодинаково выражены в разных отделах ретикулярной формации ствола мозга. Изменения, обнаруженные в продолговатом мозге, отражают, по всей вероятности, снижение функциональной активности нейронов. Об этом могут свидетельствовать дезорганизация и повреждение крист митохондрий, сужение полей гранулярного эндоплазматического ретикулума и полисом, что принято рассматривать как

Рис. 56. Ультраструктура нейрона продолговатого мозга крысы через 8 ч после введения 5 мг/кг трифтазина. Видны сохранность крист митохондрий (П), расширение полей полисом (Л), сужение полей пластинчатых комплексов (ПК) и митохондриальная митровезикуляция (MB).  $\times 35\,000$ .

результат угнетения дыхательной цепи, что согласуется с литературными данными, в частности, с данными Габау, Натт и др. (1959; Gaбaу, Natт, 1959). В литературе описаны случаи, в которых обнаружены структурные изменения, появляющиеся преимущественно в продолговатом мозге, в частности, в области гранулярного эндоплазматического комплекса, что



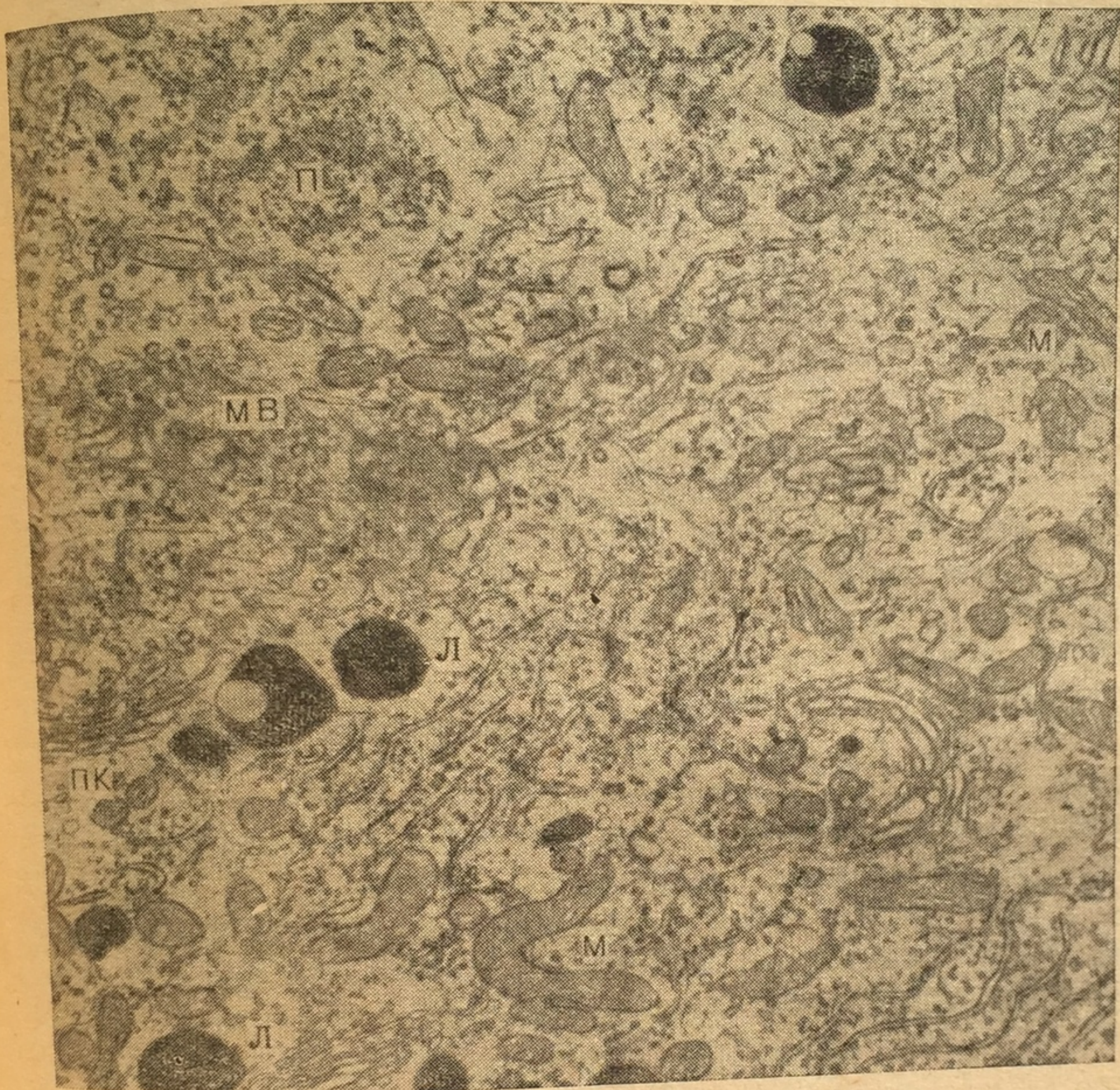


Рис. 56. Ультраструктура нейрона ретикулярной формации среднего мозга крысы через 8 ч после введения 5 мг/кг трифтазина. Видны сохранность крист митохондрий (М), возрастание из числа, расширение полей полисом (П) и гранулярного ретикулума (ГР), гиперплазия пластинчатых комплексов (ПК), возрастание числа лизосом (Л), микровезикуляция (МВ).  $\times 35\ 000$ .

результат угнетения дыхания и белкового синтеза. Это согласуется с литературными данными об угнетении нейротрофики, в частности трифтазином, дыхательных ферментов, локализованных в митохондриях (Kaggehan et al., 1959; Gabay, Harris, 1967). С другой стороны, полученные данные согласуются с результатами исследований, в которых обнаружена высокая чувствительность мембранных структур клеток к препаратам фенотиазинового ряда (Г. Р. Дубинская, 1970; Spirtes, Guth, 1964).

Изменения, появляющиеся в более поздние сроки, преимущественно в продолговатом мозге, гиперплазия мембран гладкого эндоплазматического ретикулума и пластинчатого комплекса, сопровождающаяся микровезикуля-



цией, увеличение числа лизосом и очагов дегенерации также могут свидетельствовать о значительной перестройке обменных процессов в нервных клетках под влиянием больших доз нейролептика.

С этих позиций сохранение тонкой структуры нейронов среднего мозга, в некоторых случаях увеличение числа митохондрий, полей гранулярного ретикулума и полисом, по-видимому, свидетельствуют об отсутствии угнетения, а возможно, и некоторой активации нейронов этого отдела после введения трифтазина. Можно допустить, что отмеченный некоторыми исследователями (Э. С. Толмасская, Т. С. Мельникова, 1969) активирующий эффект трифтазина по данным ЭЭГ является следствием угнетения каудального отдела ретикулярной формации, оказывающего, как полагают, тормозящее влияние на вышележащие структуры мозга (Moruzzi, 1960).

Представляет интерес сопоставить полученные нами результаты с гистохимическими данными о подавлении трифтазином активности окислительных ферментов в различных структурах головного мозга (В. А. Маркин, В. С. Митрофанов, 1970, 1971; В. А. Маркин, 1973). Исследования проводили с целью определить не только характер, но и гистотопографию изменений активности ферментов в различных структурах мозга, принимая во внимание его нейрохимическую, морфологическую и функциональную гетерогенность, а следовательно, и неодинаковую чувствительность к фармакологическим веществам. Трифтазин, вводимый в разных дозах как однократно, так и длительно повторно (до 30 дней) вызывал отчетливые изменения в активности флавиновых и НАД-зависимых дегидрогеназ, выраженность этих изменений в различных отделах мозга была неодинаковой. Уже в дозе, равной 1 мг/кг, трифтазин снижал активность флавиновых дегидрогеназ в ростральных отделах поясной и лобной коры, латеральных ядрах перегородки, срединных ядрах таламуса, заднем гипоталамусе и центральном сером веществе. При увеличении дозы отмечался ингибирующий эффект, усиливался, распространялся на другие структуры мозга, активность НАД-зависимых дегидрогеназ умеренно снижалась. Эти ферменты оказались менее чувствительными к действию трифтазина, чем флавиновые.

При однократном введении нейролептика изменение активности ферментов начинало проявляться через час после инъекции и усиливалось через 3 ч. Через 24 ч актив-

... НАД-зависимых дегидрогеназ...  
... была сниженной. Проявлялось...  
... ферментных изменений при...  
... флавиновых, так и НАД-зависимых...  
... 34).

Таблица 34

Влияние трифтазина (5 мг/кг) на активность  
в различных областях головного мозга  
(В. А. Маркин, В. С. Митрофанов)

Область головного мозга	Изменения активности ферментов
Лобная и фронтальная кора, ядра	Выраженные изменения
Перегородка, центральный таламус,	Умеренные изменения
задний гипоталамус, переднее двухол-	Слабые изменения
мозга, ретикулярная формация продолго-	Изменения
ватого мозга	
Передний гиппокамп, преоптическая	Умеренные изменения
формация, хвостатое ядро, центральное	
серое вещество, интерпедункулярное	
Задняя кора, зубчатая извилина,	Слабые изменения
нижняя кора, скорлупа, бледный шар,	
интра- и экстра-мозжечковые ядра таламуса, ко-	
рикулярная и затылочная	
кора, передний гипоталамус, заднее	
полушарие, коленчатые тела, черная	
формация, красное ядро, ретикуляр-	
ная формация среднего мозга	

Примечание. ИДГ — изоцианаттетрагидрогеназа, ГДГ — глутаматдегидрогеназа, ФДГ — фосфатдегидрогеназа.

Данные об избирательном угнетении в области продолговатого мозга активности ретикулярной формации и ее влиянии на активность флавиновых ферментов (В. А. Арсенов, М. А. Митрофанов, 1973) свидетельствуют о том, что угнетение активности флавиновых ферментов является гипотезой молекулярного механизма действия трифтазина.



ность НАД-зависимых дегидрогеназ, как правило, восстанавливалась, в то время как активность флавиновых ферментов была сниженной. Преимущественная структурная локализация ферментных изменений при действии трифтазина оказалась приблизительно одинаковой как в отношении флавиновых, так и НАД-зависимых дегидрогеназ (табл. 34).

Таблица 34

Влияние трифтазина (5 мг/кг) на активность дегидрогеназ в различных областях головного мозга крыс  
(В. А. Маркин, В. С. Митрофанов, 1971)

Область головного мозга	(ИДГ, МДГ, ГДГ, $\alpha$ -ГФДГ)
Лимбическая и фронтальная кора, ядра перегородки, центральный таламус, задний гипоталамус, переднее двухолмие, ретикулярная формация продолговатого мозга	Выраженное снижение
Передний гиппокамп, преоптическая область, хвостатое ядро, центральное серое вещество, интерпедункулярное ядро	Умеренное снижение
Теменная кора, зубчатая извилина, миндалина, скорлупа, бледный шар, вентро-латеральные ядра таламуса, кора мозжечка	Слабовыраженное снижение
Височная, инсулярная и затылочная кора, передний гипоталамус, заднее двухолмие, коленчатые тела, черная субстанция, красное ядро, ретикулярная формация среднего мозга	Изменений нет

Примечание. ИДГ — изоцитратдегидрогеназа, МДГ — малатдегидрогеназа, ГДГ — глутаматдегидрогеназа,  $\alpha$ -ГФДГ —  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа.

Данные об избирательном угнетении ферментной активности в области продолговатого мозга и отсутствии изменений в ретикулярной формации среднего мозга согласуются с результатами наших электронномикроскопических наблюдений (В. А. Арефолов, М. С. Раевский, 1973).

Преимущественное ингибирующее влияние трифтазина на активность флавиновых дегидрогеназ удовлетворительно объясняется гипотезой о роли химического сходства молекулы фенотиазина с рибофлавином, образующим про-



стетическую группу флавиновых ферментов (Yagi e. a., 1956). По-видимому, здесь имеет место конкурентное ингибирование трифтазином флавиновых дегидрогеназ. Как уже отмечалось, трифтазин и другие производные фенотиазина с 10-алкилпиперазинилпропильной боковой цепью в молекуле превосходят аминазин по способности ингибировать флавиновые дегидрогеназы (Gabay, Harris, 1967).

Наконец, важно отметить, что гистохимические изменения, обусловленные длительным введением трифтазина, оказались не только более выраженными, но и более стойкими — их можно было наблюдать спустя неделю после прекращения курса введения нейролептика (В. А. Маркин, 1973). Вместе с тем в некоторых структурах мозга при хроническом введении препарата отмечается частичное восстановление активности ферментов, что можно рассматривать как явление привыкания, аналогичное описанному для трифтазина развитию толерантности по некоторым видам действия (М. Н. Лебедева, 1970). Известно, что толерантность не развивается по отношению к каталептическому эффекту нейролептиков, имеющему экстрапиримидное происхождение (Г. Н. Артеменко, 1973). Это согласуется с данными В. А. Маркина об отсутствии признаков адаптации ферментной активности к действию трифтазина в области структур стриопаллидарной системы.

## Нейролептики и центральные нейромедиаторные системы

Открытие норадреналина в мозге животных (Vogt, 1954) совпало с началом широкого клинического и экспериментального изучения аминазина. Почти одновременно с этим появились сообщения об активирующем влиянии адреналина и норадреналина на ЭЭГ животных и блокировании этого феномена аминазином. По аналогии с уже известным в то время адреноблокирующим эффектом аминазина на периферии (Courvoisier e. a., 1953) возникла гипотеза о центральной адренергической блокаде как одном из ведущих механизмов нейролептического эффекта (Bonvallet e. a., 1954). Эти исследования дали начало многочисленным работам, посвященным изучению роли адренергического субстрата в функционировании восходящей активирующей системы мозга.



Для оценки активности нейролептиков стали широко применять различные варианты их взаимодействия с возбуждающим эффектом адреномиметических веществ, прежде всего фенамина. Было показано, что аминазин и другие нейролептики способны предупреждать эффекты, обусловленные фенамином, двигательное возбуждение мышей, двигательную стереотипию у крыс, феномен повышенной токсичности фенамина для сгруппированных мышей.

По современным представлениям, обнаруживаемые в мозге катехоламины — норадреналин и дофамин, функционируют как нейротрансмиттеры (медиаторы) или модуляторы в области терминалей тех нейронов, где эти моноамины содержатся (Voght, 1972). При этом в нейронах адренергического типа, помимо норадреналина, содержится его предшественник дофамин, который обнаруживается, кроме того, в малых по размеру дофаминергических нейронах, образующих так называемый нигро-стриатный путь, относящийся к экстрапирамидной системе. Предполагают, что дофамин является филогенетически более древним медиатором, чем другие катехоламины. Вопрос о функциональной роли норадреналина в мозге остается не вполне решенным, хотя имеется много данных в пользу тормозного эффекта, оказываемого этим амином при его высвобождении (Phillis, 1971; Bloom e. a., 1971).

Большое число исследований последнего времени посвящено анализу возможной физиологической роли стриатного дофамина, а также его изменений при действии различных фармакологических агентов<sup>1</sup>. Представление о самостоятельной роли дофамина в мозге было впервые постулировано Blaschko (1957), затем оно подтвердилось (Carlsson, 1959, 1966). Распределение дофамина в мозге, в том числе его внутриклеточная и ультраструктурная локализация изучены достаточно подробно. Амин содержится в телах нейронов и их отростках, особенно в так называемых варикозностях аксональных терминалей. Дофамин сосредоточен в гранулах с диаметром около 50 мкм, причем на каждую варикозность приходится, как показывают расчеты, около 1000 гранул. Электрическая стимуляция, а также некоторые фармакологические воздействия

<sup>1</sup> Арушанян Э. Б. Роль дофамина в физиологии и патологии базальных ганглиев (обзор). — «Журнал невропатологии и психиатрии», 1972, т. 72, с. 595.



вызывают высвобождение дофамина из нервного окончания в синаптическую щель (Portig, Vogt, 1969). Природа физиологического эффекта дофамина не вполне выяснена. Показано, что дофамин в опытах *in vitro* способен стимулировать образование циклического АМФ (ц-АМФ) в синапсосамах, полученных из ткани стриатума мозга крысы (Miller, Iversen, 1974). Этот эффект предупреждается аминазином. Получены доказательства роли дофамина в качестве нейромедиатора стрио-паллидарной системы, где оканчиваются дофаминсодержащие аксоны клеток, расположенных в черной субстанции.

Разряды отдельных нейронов хвостатого ядра, возникающие при электрической стимуляции черной субстанции или ионофоретической аппликации ацетилхолина, проявляют высокую чувствительность к тормозному эффекту дофамина, подводимого также с помощью электрофореза (Gonsales-Vegas, 1972). Оказывая тормозящее действие в области стриатума, дофамин играет роль регулятора или модулятора многих двигательных и поведенческих реакций, подверженных тормозному контролю со стороны базальных подкорковых ядер. Воздействия, способствующие накоплению дофамина или имитирующие его эффект (например, действие апоморфина), должны иметь следствием ослабление тормозной функции стриатума, а недостаток нейротрансмиттера (эффект резерпина, повреждение нигро-стриатного пути) влечет за собой развитие экстрапирамидных симптомов — каталепсии, ригидности, тремора.

Поскольку известно, что явления лекарственного паркинсонизма закономерно возникают при длительном применении нейролептиков, делают предположение о возможном вмешательстве этих веществ в метаболизм моноаминов, в первую очередь дофамина. Выяснилось, что в терапевтических дозах нейролептики, как фенотиазин, так и бутирофеноны, заметно не влияют на уровень моноаминов в мозге. Следует иметь в виду, что определение концентрации медиатора в ткани дает, как правило, лишь ограниченную по своей значимости информацию, так как является отражением состояния динамического равновесия между скоростью его образования, с одной стороны, и утилизации, с другой. В связи с этим более информативными представляются развиваемые в последнее время динамические подходы к изучению метаболизма и функционирования нейротрансмиттеров: определение скорости

синтеза, катаболизм, активности участвующих ферментативных методических процедур впереди в понятиях. Показано, что многократное повышение (ГВК) в мозге — главному, была обнаружена роль нейролептиков на скорости способности вызывать (е. а., 1970). Появление действия нейролептиков конкурентного взаимодействия дофамина в области. Оказалось, что многие кругооборот дофамина, и уровень ГВК в мозге корреляцию удалось содержания ГВК и каталепсии (Stille, 1971), при каталепсии, не влияли различия было выявлено дазином (Sharman, 1966). Попытка с помощью электрофореза проанализировать ядра удавалась лишь части нейронов хвостатого ядра черной субстанции, аппликации и не оказывали, что ставит под сомнение (Feltz, 1971). Не удалось подчеркнуть, что эти отношения к побочному эффекту. Подробное изучение 5-окситриптамина в немное с помощью



синтеза, катаболизма, утилизации медиатора, изучение активности участвующих в этих реакциях ферментов, использование метаболических предшественников, ингибиторов ферментативных реакций и т. д. Применение подобных методических приемов позволило значительно продвинуться вперед в понимании механизма действия психотропных веществ.

Показано, что многие нейролептики вызывают значительное повышение уровня гомованилиновой кислоты (ГВК) в мозге — главного метаболита дофамина. Более того, была обнаружена корреляция между влиянием нейролептиков на скорость синтеза и распада дофамина и их способность вызывать явления паркинсонизма (O'Keefe и др., 1970). Появление повышенных количеств ГВК при действии нейролептиков стали трактовать как результат конкурентного взаимодействия молекулы нейролептика с дофамином в области дофаминергических рецепторов. Оказалось, что многие нейролептики способны ускорять кругооборот дофамина, следствием чего является повышение уровня ГВК в мозге. Строго говоря, самую четкую корреляцию удалось обнаружить между повышением содержания ГВК и каталептогенным эффектом нейролептиков (Stille, 1971), причем вещества, не вызывающие каталепсии, не влияли и на уровень ГВК. Ранее подобное различие было выявлено между галоперидолом и тиоридазином (Sharman, 1966).

Попытка с помощью микроэлектродной техники и электрофореза проанализировать взаимодействие дофамина и галоперидола на уровне одиночных нейронов хвостатого ядра удалась лишь частично. Галоперидол угнетал разряды нейронов хвостатого ядра, возникающих при стимуляции черной субстанции, только при электрофоретической аппликации и не оказывал влияния при системном введении, что ставит под сомнение специфичность этого эффекта (Feltz, 1971). Не умаляя важности данных о связи нейролептического эффекта с ускорением кругооборота дофамина в nigro-стриатной системе, следует все же подчеркнуть, что эти факты имеют несомненно большее отношение к побочному экстрапирамидному действию нейролептиков, чем к их основному антипсихотическому эффекту.

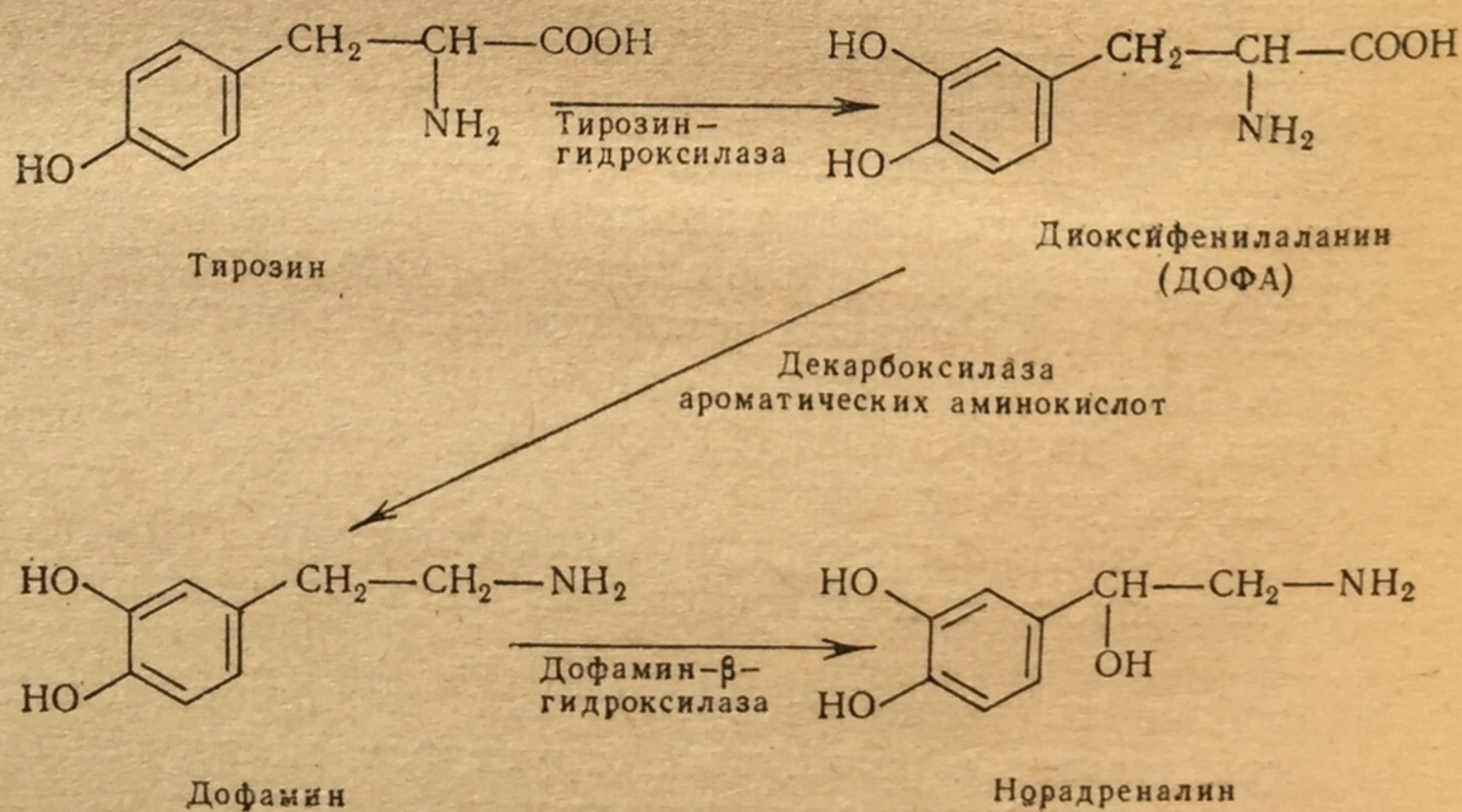
Подробное изучение распределения норадреналина и 5-окситриптамина в различных структурах мозга, выполненное с помощью высокочувствительных методов биохимического анализа,



мии и флюоресцентной гистохимии, показало, что эти два моноамина имеют весьма сходную локализацию и располагаются главным образом в области мозговых образований, объединяемых понятием лимбической системы. Эти области, филогенетически более старые, чем кора, — гипоталамус, миндалевидные ядра, гиппокамп, центральное серое вещество — структуры, участвующие в регуляции эмоционального поведения. Естественно в связи этим предположить, что психотропные вещества, способные влиять на эмоциональную сферу человека, могут определенным образом взаимодействовать с синаптическими эффектами моноаминов, выступающих в роли нейротрансмиттеров либо модуляторов нейрональной активности названных структур мозга.

Для лучшего понимания возможных точек взаимодействия психотропных веществ катехоламинами (КА) рассмотрим общую схему их биосинтеза в мозге. Тирозин при помощи тирозингидроксилазы превращается в диоксифенилаланин (ДОФА), который, подвергаясь декарбоксилированию, образует дофамин — первый из катехоламинов в этой цепи. Гидроксилирование дофамина у второго углеродного атома боковой цепи молекулы ведет к образованию норадреналина.

Схема синтеза КА:





Синтез катехоламинов может осуществляться, по-видимому, как в теле, так и в окончаниях адренергических нейронов мозга. Весь набор ферментов, необходимый для этого процесса, обнаруживается во фракции очищенных синапсом — изолированных нервных окончаний, получаемых при ультрацентрифугировании гомогенатов мозга. Катехоламины содержатся в резервных гранулах, которые на электронограммах выглядят прозрачными или с темным содержимым пузырьками размером около 50 нм. Помимо катехоламинов, синаптические пузырьки, выделенные из мозга, могут содержать ацетилхолин, 5-окситриптамиин, гистамин, ГАМК (Э. Де Робертис, 1971). Синаптические пузырьки служат, таким образом, своеобразными хранилищами медиаторов и, по мнению Э. Де Робертиса, соответствуют квантовым единицам. Существование последних было постулировано на основании физиологических данных еще до открытия синаптических пузырьков (Fatt, Katz, 1960). Для большинства центральных синапсов установление природы медиатора остается делом будущего, однако сходство тонкого строения межнейронных контактов мозга с аналогичными образованиями на периферии, где медиатор идентифицирован, позволяет интерпретировать эффекты нейротропных веществ на основании косвенных данных.

В принципе лекарственные вещества могут действовать на все нейрохимические звенья синаптической передачи: синтез медиатора, резервирование, высвобождение из гранул и из нервного окончания, взаимодействия медиатора с рецептором, обратный захват пресинаптической мембраной, инактивацию медиатора (ингибирование моноаминоксидазы или катехол-О-метилтрансферазы). Как правило, эффект нейротропного вещества оказывается сложным и складывается из совокупности влияний на разные звенья синаптической передачи. Вещество может проявлять свой эффект не только в области терминалей, но также на других частях нейрона или затрагивать другие нейрохимические системы.

Одной из вероятных точек приложения нейролептиков является превращение L-тирозина в L-ДОФА, катализируемое тирозингидроксилазой. Кофактором этого фермента, найденного в мозге, мозговом слое, надпочечнике и тканях, имеющих симпатическую иннервацию, является тетрагидроптеридин. Активность фермента не высока, что позволяет рассматривать его как звено, лимитирующее скорость



реакции синтеза катехоламинов (Nagatsu e. a., 1964). Фермент обладает строгой стереоспецифичностью, он не активен в отношении правовращающего изомера тирозина.

Данные о влиянии нейролептиков на активность тирозингидроксилазы противоречивы. В опытах с меченым тирозином показано, что аминазин увеличивает скорость кругооборота катехоламинов у крыс. Это должно сопровождаться возрастанием активности тирозингидроксилазы (Nyback, Sedvall, 1968). Более детальное изучение данного вопроса выявило, что аминазин и некоторые из его метаболитов (десметильные и окисленные по кольцу) ускоряют накопление и исчезновение (т. е. кругооборот) дофамина в мозге мышей, не оказывая влияния на метаболические характеристики норадреналина. Сульфоксид аминазина не проявляет этого эффекта (Nyback, Sedvall, 1972). Полагают, что нейролептическое действие обусловлено взаимодействием аминазина с дофаминергическими структурами мозга. Блокадой этих структур принято объяснять известные из литературы факты о повышении нейролептиками уровня кислых метаболитов дофамина в мозге, что свидетельствует об ускорении синтеза дофамина (Anden e. a., 1964; Sharman, 1966), а также антагонистический эффект по отношению к апоморфиновой и фенаминовой двигательной стереотипии (Randrup, Munkvad, 1967, и др.).

Однако ряд фактов противоречит гипотезе о ведущей роли дофаминергической блокады в нейролептическом эффекте. Например известно, что тиоридазин, зарекомендовавший себя в клинике как эффективное антипсихотическое средство, существенно отличается от аминазина влиянием на дофаминергические структуры как по данным поведения животных (Crow, Gillbe, 1973), так и по нейрохимическим показателям (Sharman, 1966). Имеются указания на то, что одни нейролептики активируют тирозингидроксилазу (резерпин), другие (тиопроперазин), напротив, ее угнетают (Besson e. a., 1973). Некоторые авторы наблюдали повышение скорости кругооборота катехоламинов только в том случае, если инъекция аминазина предшествовала введению меченого фенилаланина и не отмечали ускорения синтеза, если нейролептик давали перед введением тирозина (Bagchi, Zaricki, 1973). При трактовке этих фактов предполагают активацию аминазином гидроксилазы фенилаланина, а не тирозина. Исследования, проведенные на больных, регулярно получавших



галоперидол и другие нейролептики, показали, что предполагаемый блокатор дофаминовых структур мозга ускоряет кругооборот дофамина, не влияя на 5-окситриптамиин (Chase, 1973). Следует, однако, подчеркнуть, что, несмотря на возможную роль дофаминергических процессов в формировании некоторых видов поведения животных, например пищедобывательного поведения, реакции избегания (Smith e. a., 1973), влияние нейролептиков на эти процессы может оказаться никак не связанным с их главным, антипсихотическим эффектом. Более несомненной представляется роль дофаминергической блокады в механизме каталептогенного эффекта нейролептиков.

Возможность ингибирующего влияния нейролептиков на тирозингидроксилазу мозга кажется вполне вероятной, если принять во внимание сообщения об антипсихотических свойствах  $\alpha$ -метилтирозина — известного ингибитора этого фермента. Снижение активности тирозингидроксилазы отмечено после интрацистернального введения 6-оксидофамина — вещества, вызывающего избирательную дегенерацию катехоламинергических нейронов с сопутствующими нарушениями поведения животных, напоминающими эффект нейролептиков (угнетением двигательной и исследовательской активности, условной реакции избегания, снижением потребления пищи и воды; Longo, 1973; Smith e. a., 1973).

Эти данные послужили основанием для того, чтобы предпринять специальное изучение влияния нейролептиков на активность тирозингидроксилазы мозга крыс. М. Ф. Минеева-Вялых исследовала действие двух нейролептиков бутирофеновой группы — азабутирона и галоперидола — на активность синаптосомальной тирозингидроксилазы, выделенной из гипоталамуса крыс.

Активность фермента определяли по разработанному М. Ф. Минеевой-Вялых методу, основанному на спектрофотометрическом измерении скорости образования окисленной формы НАД или по образованию прямого продукта реакции — ДОФА.

Азабутирон в концентрациях  $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-3}$  моль вызывал закономерное снижение активности тирозингидроксилазы в опытах *in vitro*; галоперидол, напротив, в тех же условиях проявлял активирующий эффект. При внутривенном введении азабутирона животным было обнаружено повышение активности фермента. При всей трудности трактовки полученных данных остается несомненным,



что тирозингидроксилаза является одним из ключевых ферментных звеньев, вовлеченных в общую сложную цепь изменений, происходящих в мозговой ткани при действии нейролептиков. Возможно, что нейролептики вызывают изменение регуляции активности ферментов синтеза катехоламинов по принципу обратной связи, воздействуя на пресинаптическую мембрану и препятствуя высвобождению медиатора или взаимодействуя с постсинаптическими рецепторными образованиями. Возникающие в обоих случаях сдвиги медиаторного баланса в синаптических структурах могут повлечь за собой изменение активности ферментов синтеза катехоламинов подобно тому, как это описано для адреноблолирующих веществ периферического типа (Dairman e. a., 1968).

Предполагают, что фактором, регулирующим скорость перехода тирозин — ДОФА, является уровень дофамина в цитоплазме, повышение которого должно ингибировать скорость образования ДОФА. Снижение уровня дофамина, отмеченное в первые часы после введения нейролептиков (Glowinski, 1972), как и ранее обнаруженное снижение уровня норадреналина (Н. Б. Высоцкая и др., 1971), могут отражать ускорение процесса утилизации моноаминов. Последнее влечет за собой ускорение синтеза нейропередатчиков как регуляторный механизм.

Опыты с длительным введением нейролептиков животным показали, что их влияние на скорость синтеза моноаминов может быть прямо противоположным: значительное угнетение синтеза вместо активации наблюдалось при однократном введении тиопроперазина (Glowinski, 1972). Длительное введение крысам солей лития в дозах 1 и 2 ммоль/кг вызывает эффект, сходный с нейролептиками: снижает скорость синтеза дофамина, что коррелирует с концентрацией лития в плазме крови животных. Эти данные согласуются с известными клиническими наблюдениями, свидетельствующими о том, что антиманиакальный эффект лития развивается не сразу, а через 1—2 нед лечения (Friedman, Gershon, 1973).

Влияние нейролептиков на содержание адренергического нейропередатчика проявляется не только в мозге, но и в периферических органах, богатых симпатической иннервацией. Иллюстрацией этого служат результаты опытов, выполненных нами совместно с В. А. Арефоловым и Л. В. Панасюком на изолированном семявыносящем протоке крысы (табл. 35). Оказалось, что аминазин не вызы-

вает заметных изменений в то время как тропает уровень нейротрансмиттера сдвиги в содержании действия резерпина.

Влияние нейролептиков в Vas deferens крысы К. С. А.

Препарат	Доза, мг/кг	Время после введения, ч	Содержание
Контроль	—	—	18,3
Аминазин	5	2	16,4
		4	16,2
		24	16,9
Трифтазин	1	2	13,9
		4	13,1
		24	13,7
Резерпин	5	2	12,1
		4	13,1
		24	11,8
	1	2	11,0
		4	7,5
		10	3,8
	5	2	2,0
		4	10,8
		10	7,3

условные обозначения: + слабое свечение, ++ среднее, +++ сильное

Флюоресцентно-гистохимическое исследование для визуализации уровня, локализации и характера почти исключительно та. Гистохимически характерных веточек



ваает заметных изменений в содержании норадреналина в ткани, в то время как трифтазин в дозах 1 и 5 мг/кг снижает уровень нейротрансмиттера на 24—36 %. Еще более резкие сдвиги в содержании норадреналина возникают при действии резерпина.

Таблица 35

Влияние нейролептиков на содержание норадреналина в *Vas deferens* крысы (В. А. Арефолов, Л. В. Панасюк, К. С. Раевский, 1973)

Препарат	Доза, мг/кг	Время после введения, ч	Содержание норадреналина		Интенсивность флюоресценции	Содержание гранулярных пузырьков % к контролю
			мкг/г сырой ткани	% к контролю		
Контроль	—	—	18,3±1,4	100	++++	100
Аминазин	5	2	16,4±2,4	90	++++	93
		4	16,2±1,6	89	++++	
		24	16,9±1,2	93	++++	
Трифтазин	1	2	13,9±1,2	76	++++	
		4	13,1±1,7	71	++++	
		24	13,7±2,2	72	++++	
	5	2	12,1±1,8	66	++++	74
		4	13,1±1,5	71	++++	
		24	11,8±1,0	64	++++	
Резерпин	1	2	11,0±2,3	60	++++	
		4	7,5±1,4	41	+++ (+)	
		10	3,8±0,6	18	++ (+)	
		20	2,0±0,8	11	(+)	
	5	2	10,8±2,5	59	++++	45
		4	7,3±1,0	40	+++ (+)	
		10	2,7±0,6	15	++ (+)	
		20	1,5±0,8	8	(+)	

Условные обозначения: ++++ свечение яркое; +++ свечение умеренное; ++ свечение слабое; + свечение очень слабое.

Флюоресцентно-гистохимическое исследование, принятое для визуального выявления нейротрансмиттера, его уровня, локализации и характера распределения, показало, что у контрольных животных норадреналин содержится почти исключительно в адренергических нервах и характеризуется типичной флюоресценцией зеленого цвета. Гистохимически выявляется густое сплетение терминальных веточек аксонов, содержащих по своей длине



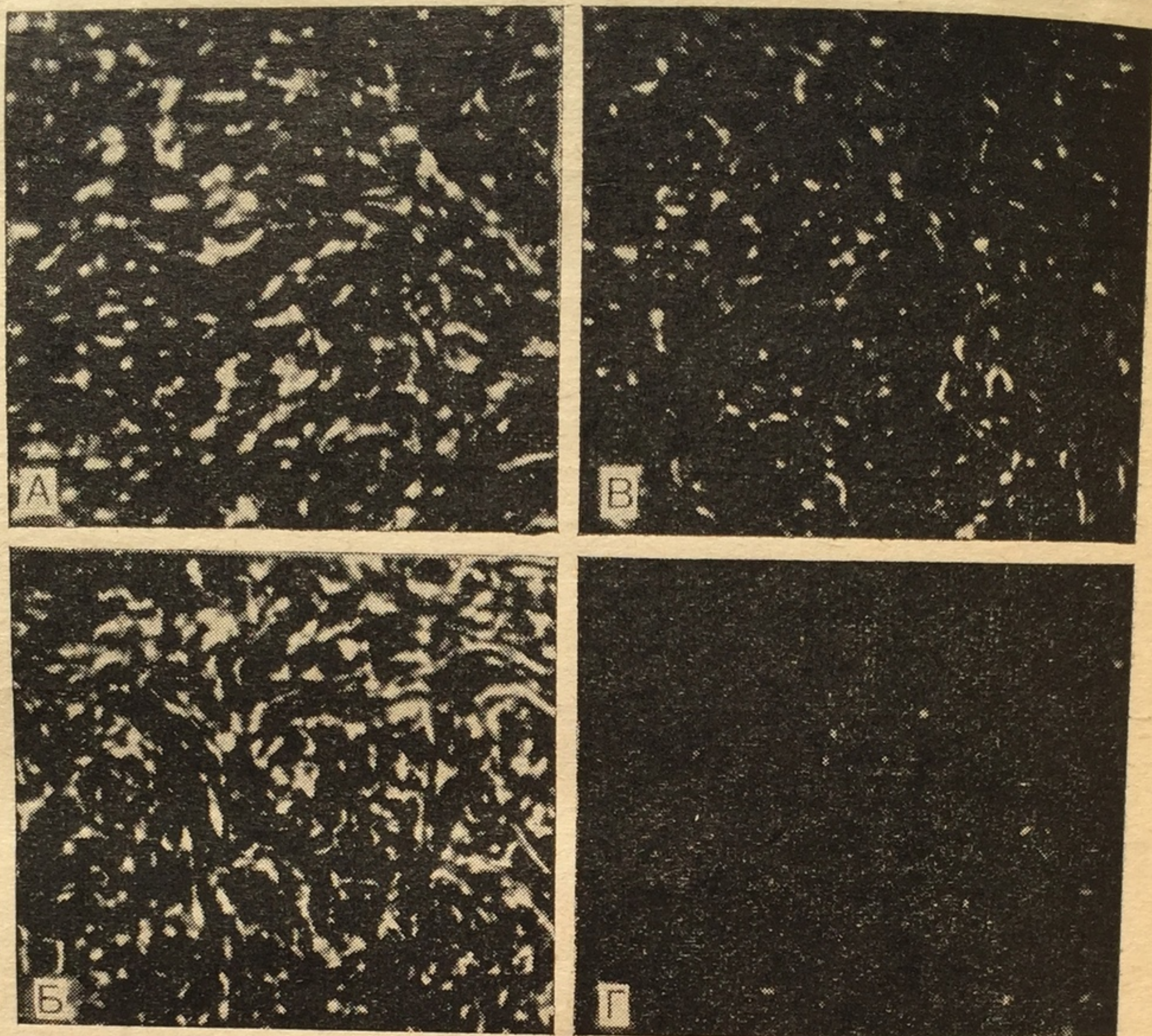


Рис. 57. Флюоресценция моноаминов адренергических нервов *Vas deferens* крысы при действии трифтазина и резерпина.

А — адренергические волокна контрольного животного; б — то же через 10 ч после введения трифтазина (5 мг/кг), В и Г — через 10 и 20 ч после введения резерпина (5 мг/кг).  $\times 150$ .

ярко флюоресцирующие варикозности (рис. 57, А). После введения аминазина и трифтазина уровень и характер распределения моноаминов не отличались заметно от контроля (рис. 57, Б), интенсивность свечения также не изменялась (см. табл. 35). Резерпин вызывал постепенно развивающееся уменьшение яркости флюоресценции моноаминов: картина свечения еще напоминала контроль, хотя отдельные варикозности флюоресцировали несколько слабее. К 10 ч свечение большинства тонких аксонов исчезало, варикозностей становилось меньше, они слабо флюоресцировали (рис. 57, В). Через 20 ч отмечалось почти полное угасание свечения, исключение составляли лишь единичные варикозности (рис. 57, Г).

При электронной микроскопии адренергические волокна представлялись в виде срезов округлой, овальной или вытянутой формы в зависимости от попадания их в плос-

Рис. 58. Электронно-микроскопические снимки пузырьков синаптических пузырьков крысы при действии трифтазина (5 мг/кг). А — контроль, Б — содержание тамина (5 мг/кг), В и Г — то же (5 мг/кг). А, Б, Г, —  $\times 70\ 000$ , Д, Е, —  $\times 100\ 000$ .

кость электронограммы зах обнаруживались с включением в центре собой продукт цитох резервированных в пуз которых терминалах едичные агранулярных вероятности, моноами число гранулярных среза нервного волокна опытных волокон контрольных волокон опытных волокон. Табл. 35. После опытов, выраженные в гранулярных. Трифтазин (5



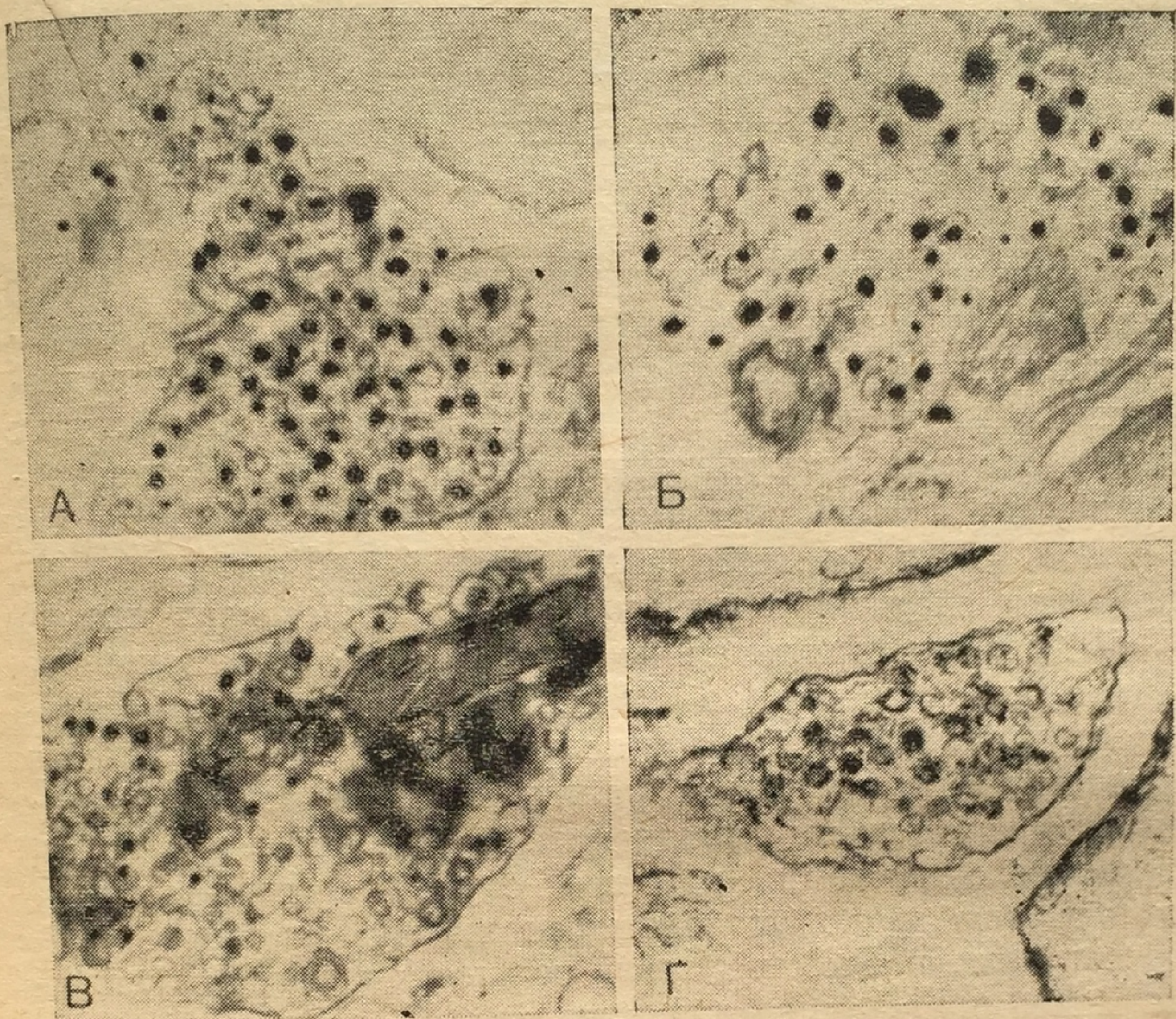


Рис. 58. Электронно-микроскопическое выявление гранулярных синаптических пузырьков адренергических нервов Vas deferens крысы при действии трифтазина и резерпина.

А — контроль, Б — содержание пузырьков через 4 ч после введения триф-тазина (5 мг/кг), В и Г — то же через 4 и 20 ч после введения резерпина (5 мг/кг). А, Б, Г, —  $\times 70\ 000$ , В —  $\times 60\ 000$ .

кость электронограммы. У контрольных животных в сре-зах обнаруживались синаптические пузырьки с плотным включением в центре (рис. 58, А), которое представляет собой продукт цитохимической реакции моноаминов, резервированных в пузырьках. Кроме гранулярных, в не-которых терминалях встречались таких же размеров единичные агранулярные пузырьки, потерявшие, по всей вероятности, моноамины. В ряде опытов подсчитывали число гранулярных пузырьков, приходящееся на  $1\ \mu\text{m}^2$  среза нервного волокна. Среднее число пузырьков в кон-трольных опытах составляло  $158 \pm 29$ . Результаты этих опытов, выраженные в процентах к контролю, представ-лены в табл. 35. После введения аминазина (5 мг/кг) чис-ло гранулярных пузырьков практически не изменялось. Трифтазин (5 мг/кг) уменьшал их уровень до 72—74%



(рис. 58, Б). Резерпин (5 мг/кг) оказывал более выраженное действие: содержание гранулярных пузырьков через 4 ч после его введения снижалось до 45% (рис. 58, В), через 10 ч — до 19% и через 20 ч — до 12% (рис. 58, Г).

При сопоставлении полученных результатов можно отметить следующие особенности. Аминазин в исследованных условиях не влияет на суммарное содержание норадреналина, распределение в пресинаптических структурах и состояние его гранулярных запасов. Это согласуется с данными биохимического определения норадреналина в мозге после введения аминазина (Brodie e. a., 1959). Трифтазин снижает общий уровень нейротрансмиттера до 64—76% и пропорционально уменьшает содержание его гранулярных запасов (до 72%). При этом яркость флуоресценции, локализация и распределение моноаминов в адренергических нервах визуально не изменяются. Резерпин истощает запасы норадреналина наиболее сильно. Их суммарное содержание, как и в случае с трифтамином, уменьшается пропорционально снижению уровня гранулярных запасов. Вместе с тем в первые 4 ч, когда содержание моноаминов снижается уже до 40%, в гистохимической картине еще почти не обнаруживается изменений. Полная корреляция гистохимических данных с результатами биохимических и электронномикроскопических исследований отмечается лишь через 10 и 20 ч после введения резерпина. Отсутствие такой корреляции в опытах с трифтамином и в первые часы после введения резерпина, когда содержание норадреналина снижено соответственно до 70 и 40% от исходного уровня, согласуется с данными Jonsson (1969). Автор показал, что линейная зависимость между яркостью флуоресценции моноаминформальдегидных производных и уровнем норадреналина обнаруживается лишь в условиях, когда содержание последнего в ткани не превышает 40%. Снижение содержания норадреналина в окончаниях периферических адренергических нейронов, обнаруженное нами при действии трифтымина, соответствует результатам, полученным в биохимических исследованиях на мозге (М. Н. Лебедева, 1970; Н. Б. Высоцкая и др., 1972).

Полученные данные свидетельствуют о существовании определенных различий в характере влияния нейролептиков разных групп на содержание медиаторов в терминалях адренергических нейронов.

Выяснению роли  
низме действия ней  
работ, однако на до  
ности ацетилхолина  
ные исследования.  
влияние нейролепти  
ацетилхолина в кор  
крыс. Три взятые д  
зин, трифтазин и ка  
ния в содержании ме  
Этаперазин немно  
промежуточном моз  
коре мозга, а трифта  
Таким образом, зако  
удалось. Появились  
бутирофеноновой  
ции  $0,2 \cdot 10^{-3}$  моль на  
тихолина из изолир  
ную среду, обогащен  
возбуждения в вер  
ингибируя пресинап  
на (Michalek e. a.,  
группы — галопери  
уровень ацетилхолин  
1972). Согласно дру  
др., 1973), аминазин  
ет высвобождение а  
этом в обоих случа  
коре возрастает.  
Итак, не существу  
ческих систем в мех  
нимая во внимание  
изменений в содерж  
ролептиков, можно,  
нием о том, что хо  
решающей роли в  
ществ (В. В. Закус  
Еще менее изучен  
участии системы ГА  
тиков. В ряде иссле  
жена тесная связь  
тов, в частности ГО  
ческой системой под  
В работе, выполнен



Выяснению роли моноаминергических систем в механизме действия нейролептиков посвящено огромное число работ, однако на долю возможных передатчиков, в частности ацетилхолина и ГАМК, приходится лишь единичные исследования. Так, Г. Н. Артеменко (1973) изучала влияние нейролептиков разных групп на содержание ацетилхолина в коре, промежуточном и среднем мозге крыс. Три взятые для сравнения нейролептика (этаперазин, трифтазин и карбидин) вызывали различные изменения в содержании медиатора.

Этаперазин немного повышал уровень ацетилхолина в промежуточном мозге, карбидин, напротив, снижал его в коре мозга, а трифтазин не вызывал каких-либо изменений. Таким образом, закономерных изменений обнаружить не удалось. Появились сообщения о том, что нейролептик бутирофеноновой группы триперидол в концентрации  $0,2 \cdot 10^{-3}$  моль на 80% тормозит высвобождение ацетилхолина из изолированных срезов мозга в инкубационную среду, обогащенную KCl, а также угнетает передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии, одновременно ингибируя пресинаптическое высвобождение ацетилхолина (Michalek e. a., 1971). Другой нейролептик той же группы — галоперидол — оказался способным повышать уровень ацетилхолина в ткани мозга мышей (Consolo e. a., 1972). Согласно другим наблюдениям (А. Л. Бандман и др., 1973), аминазин увеличивает, а трифтазин уменьшает высвобождение ацетилхолина тканями коры мозга, при этом в обоих случаях уровень свободного медиатора в коре возрастает.

Итак, не существует единого мнения о роли холинергических систем в механизме действия нейролептиков. Принимая во внимание данные об отсутствии закономерных изменений в содержании ацетилхолина при действии нейролептиков, можно, по-видимому, согласиться с заключением о том, что холинергические структуры не играют решающей роли в реализации эффектов указанных веществ (В. В. Закусов, 1973).

Еще менее изученным остается вопрос о возможном участии системы ГАМК в механизме действия нейролептиков. В ряде исследований последнего времени обнаружена тесная связь между системой ГАМК и ее метаболитов, в частности ГОМК, с одной стороны, и дофаминергической системой подкорковых структур мозга, — с другой. В работе, выполненной совместно с английскими исследо-



вателями нам удалось показать, что ГОМК вызывает зависимость от дозы увеличение содержания дофамина в мозге мышей и крыс, а также возрастание уровня его метаболитов — гомованилиновой и диоксифенилуксусной кислот. Это свидетельствует об ускорении синтеза дофамина в мозге, наступающем под влиянием ГОМК (табл. 36).

Таблица 36

Влияние  $\gamma$ -оксибутирата натрия на содержание дофамина в мозге мышей

(Hutchins, Rayevsky, Sharman, 1972)

Вещество	Доза, мг/кг	Время после введения, ч	Дофамин, мкг/г
Контроль	—	—	$1,04 \pm 0,06$
ГОМК	375	2	$1,24 \pm 0,05$
»	750	2	$1,66 \pm 0,2$
»	1500	2	$1,76 \pm 0,12$

Опыты с предварительным введением резерпина показали, что в условиях опустошения тканевых резервов катехоламинов уровень дофамина в ответ на введение ГОМК не повышается. Таким образом, необходимым условием для реализации влияния ГОМК на метаболизм дофамина в мозге является сохранность клеточных механизмов резервирования нейротрансмиттера.

Приведенные данные представляют интерес в плане сравнения с описанным в литературе свойством нейролептиков ускорять метаболизм дофамина. Известно вместе с тем, что  $\gamma$ -оксибутират обладает способностью купировать психомоторное возбуждение у психически больных, хотя и не относится к типичным нейролептикам (В. М. Банщиков, Ф. Б. Березин, 1966).

Одним из перспективных аспектов изучения роли медиаторных систем в эффектах психотропных веществ является биохимический анализ процессов, протекающих на уровне пресинаптической мембраны, в том числе процессов обратного захвата нейротрансмиттера нервными окончаниями. Обратный захват (reuptake) играет, по современным представлениям, роль важнейшего физиологического механизма, регулирующего функцию медиаторной передачи нервного импульса (Snyder, 1970). Логично предположить, что влияние психотропных веществ на



захват нейротрансмиттеров может играть важную роль в реализации их конечного эффекта. Известно, что трициклические антидепрессанты типа имипрамина угнетают обратный захват норадреналина как в центральной нервной системе, так и на периферии (Glowinski, Axelrod, 1964). Аминазин в опытах на целом животном подобным действием не обладал.

Большой интерес представляет изучение эффектов нейротрансмиттеров на процесс обратного захвата ГАМК, так как это позволяет анализировать нейрхимические механизмы действия веществ на пресинаптическом уровне. Известно, что изолированные нервные окончания (синапсомы), выделяемые из гомогенатов мозга с помощью ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы, способны аккумулировать ГАМК посредством специфического процесса активного транспорта (Martin, 1973), который, как предполагают, принимает участие в регулировании тормозной медиаторной функции ГАМК (Henn, Hamburger, 1971).

Исходя из предположения, что захват ГАМК пресинаптическими нервными окончаниями может оказаться одной из точек приложения действия психотропных веществ, мы совместно с Н. И. Майсовым изучали влияние на этот процесс ряда нейротрансмиттеров и антидепрессантов.

Выделяли фракцию синапсом из коры головного мозга крыс по методу Wiattaker (1973). Синапсомы инкубировали с  $^3\text{H}$ -ГАМК и фармакологическими веществами. Последующее разделение и регистрацию активности захваченной синапсомой ГАМК проводили с помощью процедуры, рекомендуемой Snyder и Coyle (1969). В работе использовали  $^3\text{H}$ -ГАМК фирмы «New England Nuclear» с удельной активностью 10 Ки/моль.

Связывание ГАМК синапсомой — ферментативный процесс активного транспорта, подчиняющийся кинетике Михаэлиса — Ментен (рис. 59). Это согласуется с наблюдениями других исследователей (Martin, 1973). Константа Михаэлиса  $K_m$ , т. е. концентрация ГАМК в инкубационной среде, при которой скорость ее захвата синапсомой равна половине от максимальной  $V_{\max}$ , в наших опытах оказалась равной  $7,0 \pm 1,2$  мкмоль. Согласно наблюдениям других авторов, величина  $K_m$  для захвата ГАМК синапсомой составляет  $4,0 \pm 1,0$  мкмоль (Martin, 1973). Это удовлетворительно согласуется с нашими результатами.



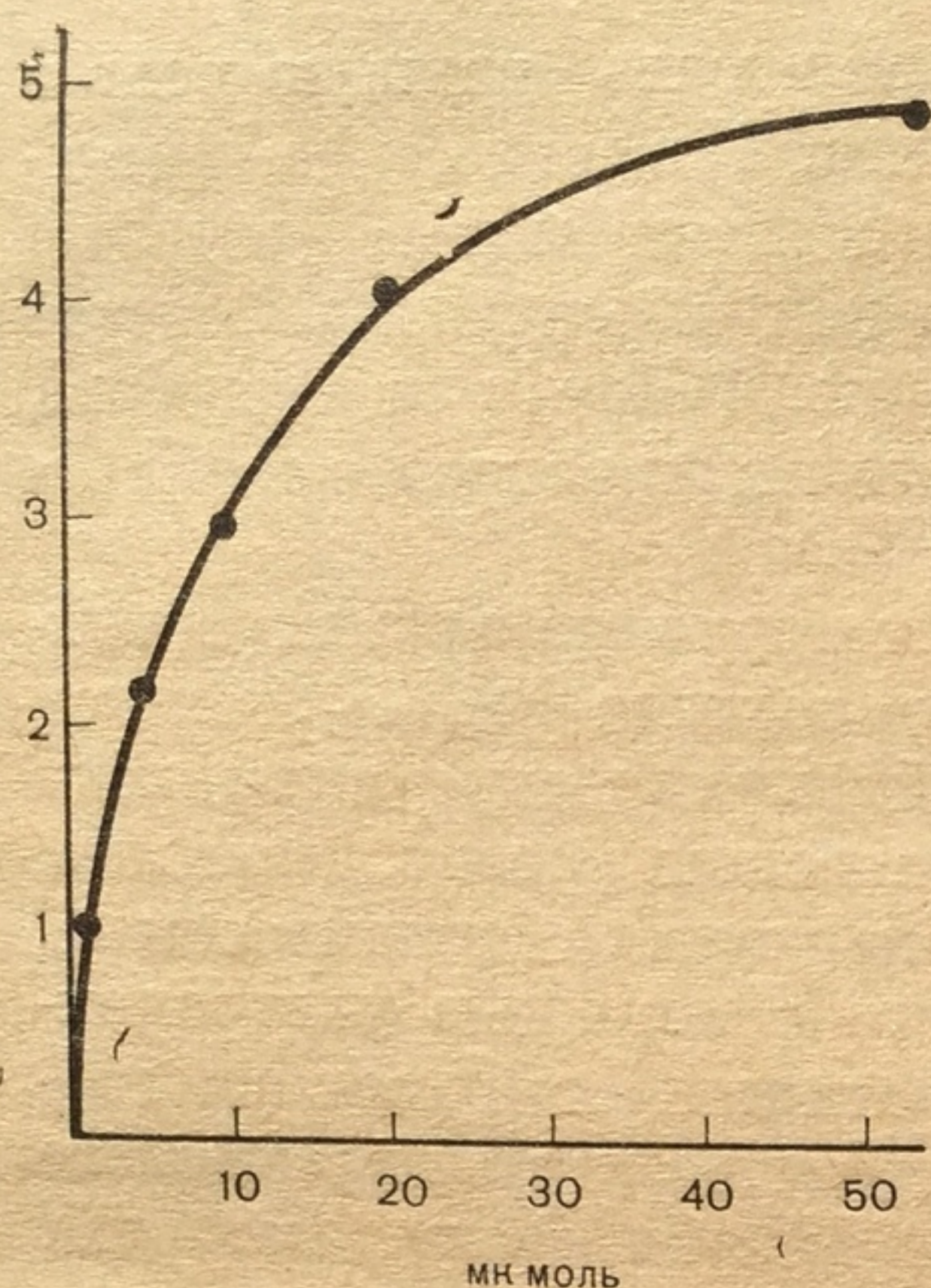


Рис. 59. Зависимость захвата ГАМК от ее концентрации.

По оси абсцисс — концентрация ГАМК в инкубационной среде, по оси ординат — величина захвата в микромолях на 1 мг белка за 20 мин.

Основываясь на этих данных, мы изучали влияние ряда нейролептиков и антидепрессантов на захват ГАМК синаптическими в области, близкой к величине  $K_m$  при стандартной концентрации ГАМК, равной 10 мкмоль. Результаты этих опытов, суммированные в табл. 37, свидетельствуют о том, что нейролептики различного химического строения, как фенотиазины, так и бутирофеноны в концентрациях 50—500 мкмоль ингибируют процесс захвата ГАМК синаптическими. Наиболее активными оказались аминазин, трифтазин, тиопроперазин, этаперазин и фторфеназин. Бутирофеноновые нейролептики были менее активны, причем галоангизон уступал по активности галоперидолу и триперидолу, что коррелирует с нейротропной активностью указанных веществ. Два новых нейролептика — азабутирон и карбидин — не обладают ингибирующим эффектом. Взятые для сравнения антидепрессанты имипрамин и фторацизин оказались более слабыми ингибиторами захвата ГАМК, значительно уступая в этом отношении нейролептикам. Сопоставление полученных результатов с данными других исследователей, работавших с антидепрессантами, показывает, что для антидепрессантов более характерным является, по-видимому, избирательное ингибирование захвата норадреналина (Glowinski, Axelrod, 1964). С этим согласуется отмеченный нами факт меньшего в сравнении с нейролептиками ингибирующего эффекта нового антидепрессанта фенотиазиновой структуры фторацизина, способного, как было показано ранее, тормозить захват экзогенного норадреналина периферическими адренергическими нейронами (В. А. Арефолов и др., 1974).

Исследование в том же плане транквилизаторов бензодиазепинового ряда — диазепам и лоразепам — пока-

Основываясь на этих дан-ных, мы изучали влияние ря-да нейролептиков и антиде-прессантов на захват ГАМК синаптическими в области, близкой к величине  $K_m$  при стандартной концентрации ГАМК, равной 10 мкмоль. Результаты этих опытов, суммированные в табл. 37, свидетельствуют о том, что нейролептики различного хи-мического строения, как фе-нотиазины, так и бутирофе-ноны в концентрациях 50—500 мкмоль ингибируют процесс захвата ГАМК синаптическими. Наиболее ак-тивными оказались амина-зин, трифтазин, тиопропера-зин, этаперазин и фторфена-зин. Бутирофеноновые нейро-лептики были менее активны, причем галоангизон уступал

Влияние нейролептиков и  
изолированными син-  
(К. С. Раевский)

Вещество	Одновремен- но с ве-	
	50 мкмоль	
Аминазин	29±3	
Этаперазин	39±4	
Трифтазин	27±3	
Фторфеназин	30±5	
Тиопропера- зин	39±6	
Галоперидол	78±10	
Трифлуопера- дол	72±9	
Дроперидол	56±8	
Меторин	82±10	
Азабутирон	94±12	
Карбидин	94±12	
Диазепам	104±13	
Имиприн	94±12	
Фторацизин	88±10	
Н-ГАМК	90±10	
(контроль)	100±9	

зало, что они заметно  
тосамами.

Итак, можно предп-  
вать захват ГАМК пр-  
ниями мозга является пр-

тиков, которое может  
лизации синаптическо-

Как уже отмечалос-  
жения действия нейро-

взаимодествие с кото-  
основе экспериментал-

ным материалом для  
нергической блокады  
антагонистическ-



Таблица 37

Влияние нейролептиков и антидепрессантов на захват  $^3\text{H}$ -ГАМК  
изолированными синапсами коры мозга крыс  
(К. С. Раевский и Н. И. Майсов, 1975)

Вещество	Захват $^3\text{H}$ -ГАМК, % к контролю			
	Одновременная инкубация синапсом с веществом и $^3\text{H}$ -ГАМК			Преинкубация синапсом с препаратом
	50 мкмоль	100 мкмоль	500 мкмоль	100 мкмоль
Аминазин	29±3	9±2	3±1	4±1
Этаперазин	39±4	27±3	16±2	5±1
Трифтазин	27±3	17±2	10±1	10±2
Фторфеназин	30±5	23±3	13±2	6±1
Тиопроперазин	39±6	17±2	10±2	7±1
Галоперидол	78±10	40±5	16±3	16±3
Трифлуперидол	72±9	47±7	15±3	15±3
Дроперидол	56±8	37±7	25±4	31±4
Меторин	82±10	75±8	31±4	40±5
Азабутирон	94±12	97±10	102±14	101±11
Карбидин	104±13	95±11	98±15	103±12
Диазепам	94±12	95±11	80±10	98±11
Имизин	88±10	47±5	9±2	12±2
Фторацизин	90±10	65±7	30±3	16±3
$^3\text{H}$ -ГАМК (контроль)	100±9	—	—	—

зало, что они заметно не влияют на захват ГАМК синап- тосомами.

Итак, можно предполагать, что способность ингибиро- вать захват ГАМК пресинаптическими нервными оконча- ниями мозга является характерным свойством нейролеп- тиков, которое может играть определенную роль в реа- лизации синаптического эффекта этих веществ.

Как уже отмечалось, одной из вероятных точек прило- жения действия нейролептиков может являться постсинап- тическая мембрана дофаминергических структур мозга, взаимодействие с которой и лежит, по всей вероятности, в основе экспериментальных фактов, послуживших исход- ным материалом для постулирования гипотезы «дофами- нергической блокады». Именно так принято объяснять антагонистическое действие нейролептиков по отношению



к поведенческим эффектам апоморфина и фенамина, а также вызываемое ими по принципу обратной связи ускорение метаболизма дофамина в мозге (Nyback, Sedvall, 1968; Matthysse, 1973, и др.).

Нейрохимический анализ постсинаптических эффектов нейролептиков стал возможен после того, как было найдено, что дофамин вызывает ускорение образования цАМФ в гомогенатах стриатума крыс (Kebabian e. a., 1972). Теми же авторами было установлено, что аминазин способен предупреждать вызываемую дофамином активацию образования цАМФ. Вскоре обнаружили, что из числа метаболитов аминазина десметильное и 7-оксипроизводное соединения сохраняют отмеченное свойство, в то время как сульфоксид аминазина подобным эффектом не обладает (Miller, Iversen, 1974). Значение этих фактов пока трудно оценить. Остается не ясным, с каким из компонентов «нейролептического спектра» веществ в большей степени коррелируют обнаруженные свойства: седативным, транквилизирующим, антипсихотическим. Опытами с химической дегенерацией дофаминергических нейронов мозга, которая развивается после введения 6-оксидофамина, показано, что дофаминергические структуры играют важную роль в формировании пищевого поведения и условного избегания молодых крыс (Smith e. a., 1973). В свете этих данных вызываемая нейролептиками блокада дофаминовых структур мозга может быть связана не только с таким типичным для нейролептиков явлением как каталепсия, но также с не менее характерными для этих веществ эффектами угнетения условных рефлексов и локомоции, которые хорошо коррелируют с клинической эффективностью нейролептиков (Irwin, 1966).

Следует иметь в виду, что в механизме действия нейролептиков могут участвовать дофаминергические нейроны, расположенные вне стриатума, функциональная роль которых пока мало изучена (Vogt, 1972). Исследование дофаминергических структур лимбической системы и коры мозга как в поведенческом, так и в нейрохимическом аспектах представляется в связи с этим весьма перспективным.

Методы молекулярной фармакологии, в частности рентгеноструктурный анализ и спектроскопия ядерно-магнитного резонанса, позволяют подойти к проблеме с другой стороны. Используя соединения с жесткой конформационной структурой, например,  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры тиоксантена,



где наличие двойной связи ограничивает подвижность боковой цепи молекулы, удается решить вопрос о наиболее предпочтительной конформации нейролептиков. Так, по данным Miller с соавт. (1974),  $\alpha$ -изомер флупентиксола, имеющий цис-конфигурацию, превосходит все другие нейролептики по способности ингибировать стимулированное дофамином образование цАМФ в гомогенатах мозга крыс, в то время как  $\beta$ -изомер лишен активности. Неактивными оказались также промазин и прометазин — производные фенотиазина, которые по фармакологическим и клиническим данным не обладают нейролептическими свойствами. Высокая специфичность метода дала повод рекомендовать его для целей скрининга.

Как бы ни была велика важность приведенных фактов, нет сомнения в том, что окончательное выяснение механизма антипсихотического эффекта нейролептиков остается делом будущего. Только совместные усилия исследователей, владеющих разными методическими подходами, включая современные этологические, электрофизиологические и биохимические методы, помогут найти ключ к решению этой важной проблемы.



## Литература

- Авруцкий Г. Я. Лечение шизофрении галоперидолом. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1963, вып. 3, с. 418—423.
- Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., «Медицина», 1964.
- Авруцкий Г. Я. Некоторые общие закономерности действия психотропных средств при шизофрении. — В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, с. 15—24.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я. Некоторые вопросы применения стелазина в клинике шизофрении. — В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, с. 199—209.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я. Трифтазин в лечении психических заболеваний. М., «Внешторгиздат», 1970.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Александровский Ю. А. Лечение шизофрении галоанизоном (20—28 МД). — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1963, вып. 1, с. 87—91.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. М., «Медицина», 1974.
- Агафонов В. Г. Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1956, вып. 2, с. 94—103.
- Александровский Ю. А. О лечении галоперидолом параноидной шизофрении. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1964, вып. 1, с. 131—135.
- Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств. Л., «Медицина», 1974.
- Арефолов В. А., Раевский К. С. Ультраструктура нейронов гигантоклеточной области РФ мозга крыс при действии трифтазина. — «Бюлл. exper. биол.», 1971, № I, с. 38—41.
- Арефолов В. А., Раевский К. С. Электронномикроскопическое изучение нейронов РФ продолговатого и среднего мозга крыс при действии трифтазина. — «Фармакол. и токсикол.», 1973, № I, с. 5—8.
- Арефолов В. А., Панасюк Л. В., Раевский К. С. Влияние нейролептиков на запасы норадреналина в периферических нервных волокнах крысы. — «Бюлл. exper. биол.», 1973, № II, с. 76—79.
- Артеменко Г. Н. Экспериментальная характеристика особенностей действия трифтазина и мажентила при длительном применении у мышей. — «Фармакол. и токсикол.», 1973, № I, с. 14—16.
- Артеменко Г. Н. цит. по В. В. Закусову. Фармакология центральных синапсов. М., «Медицина», 1973, с. 159.
- Арушанян Э. Б. Роль дофамина в физиологии и патологии базальных ганглиев. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1972, вып. 4, с. 595—603.



- Бандман А. Л., Смирнова Л. В., Сафронов Г. А. Влияние психотропных средств на некоторые стороны обмена ацетилхолина в головном мозге кошек.— «Бюлл. exper. биол.», 1973, № 7, с. 56—58.
- Банщиков В. М., Березин Ф. Б. Применение производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в психиатрической практике.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1966, вып. 5, с. 763—767.
- Барков Н. К. О фармакологических свойствах карбидина.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 6, с. 976—980.
- Барков Н. К. Нейролептические свойства у производных конденсированных систем индола.— В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. Под ред. Д. А. Харкевича. М., 1973, с. 53—69.
- Барков Н. К., Закусов В. В. Методы оценки психофармакологических средств в эксперименте.— «Фармакол. и токсикол.», 1973, № 6, с. 730—739.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., Медгиз, 1963.
- Бессмертный Б. С. Математическая статистика в клинической и экспериментальной медицине. М., «Медицина», 1967.
- Большаков А. Г. Лечение нейлептилом психопатоподобных состояний при шизофрении подростков.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 328—330.
- Булаев В. М. О локализации действия наркотических анальгетиков в спинном мозгу.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 3, с. 275—278.
- Буров Ю. В. Изменение электроэнцефалограммы при ориентировочном и условнооборонительном рефлексах под влиянием транквилизаторов.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 4, с. 389—393.
- Буров Ю. В., Сперанская Н. П. Влияние нейротропных веществ на реакцию избегания одной особи при болевом раздражении другой.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1971, № 3, с. 618—620.
- Вихляев Ю. И. Зависимость между химическим строением и фармакологическим действием в ряду некоторых производных фенотиазина.— В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. Под ред. В. В. Закусова. М., 1958, с. 27—48.
- Вихляев Ю. И. Экспериментальная характеристика спектров фармакологической активности производных фенотиазина.— В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, с. 63—64.
- Вихляев Ю. И., Авакумов В. М. О механизмах потенцирования спазмолитического действия некоторых барбитуратов хлорацетином, спазмолитом и аминазином.— «Фармакол. и токсикол.», 1967, № 3, с. 283—286.
- Вихляев Ю. И., Каверина Н. В. К фармакологии хлорацетина.— «Фармакол. и токсикол.», 1959, № 1, с. 28—33.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика спектров фармакологической активности малых транквилизаторов.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1966, вып. 1, с. 123—129.
- Вихляев Ю. И., Харкевич Д. А. О влиянии аминазина на способность курареподобных средств блокировать нервно-мышечную передачу.— «Фармакол. и токсикол.», 1958, № 1, с. 44—48.
- Вихляев Ю. И., Авруцкий Г. Я., Журавлев С. В. Фторацетин — новый психотропный препарат с антидепрессивным и корректор-



- ным действием (экспериментальная и клиническая характеристика).— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 271—274.
- (Вихляева Е. М.) *Wichlajewa E. M.* Niektore aspekty dzialania leczniczego preparatow neuroplegicznych w zespole przekwitania.— «Ginek. pol.», 1970, v. 41, p. 183—186.
- Влияние трифтазина на некоторые обменные процессы мозга.— «Фармакол. и токсикол.», 1973, № 2, с. 161—165. Авт.: В. М. Воробьева, Н. Б. Высоцкая, Е. Л. Доведова и др.
- Воеводина О. Н. Влияние аминазина на сложную условнорефлекторную деятельность собак.— «Фармакол. и токсикол.», 1961, № 2, с. 131—136.
- Высоцкая Н. Б., Порфирьева Р. П., Воробьева В. М. Влияние аминазина и трифтазина на содержание норадреналина и АТФ в надосадочной и гранулярной фракциях ствола мозга.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 4, с. 401—403.
- Галенко В. Е., Осберг И. Ю., Азбукина В. Д. Аминазин в психиатрической клинике.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1956, вып. 2, с. 162—164.
- Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М., «Медицина», 1974.
- Гинзбург Е. М., Тополянский В. Д. Применение галоперидола в терапии острой коронарной недостаточности.— «Кардиология», 1970, № 1, с. 59—62.
- Голиков С. Н. О соотношении центрального и периферического действия атропина в подавлении некоторых симптомов ареколиновой интоксикации у мышей.— «Фармакол. и токсикол.», 1956, № 2, с. 38—42.
- Гриценко А. Н., Ермакова З. И., Журавлев С. В. Синтез в ряду фентиазина. 31. 10-γ-алкиламинопропильные и 10-β-алкиламинопропильные производные замещенных фенотиазинов.— «Хим.-фарм. журн.», 1971, № 7, с. 10—14.
- Доведова Е. Л. Влияние аминазина на активность окислительных ферментов в двигательном анализаторе мозга кошки.— «Вопр. мед. химии», 1966, вып. 5, с. 483—486.
- Дарбинян Т. М. Нейролептанальгезия. М., «Медицина», 1969.
- Демидова Л. П. Соматические изменения у психически больных при лечении аминазином.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1956, вып. 2, с. 172—174.
- Доведова Е. Л. Дыхание и окислительное фосфорилирование в двигательном анализаторе мозга кошки под действием аминазина.— «Укр. біохім. журн.», 1967, № 4, с. 352—356.
- Доведова Е. Л., Порфирьева Р. П. Ферментативная активность и содержание АТФ в субклеточных фракциях мозга под действием трифтазина.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 1, с. 14—16.
- Дружинина Т. А., Соколова Е. Д. Применение триседила при бредовой шизофрении.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 231—235.
- Дубинская Г. Р. Ультраструктура коры головного мозга при действии стелазина.— В кн.: Современные психотропные средства. М., 1970, с. 108—114.
- Ежков А. А. Лечение больных шизофренией триперидолом (триседелом).— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1968, вып. 9, с. 1394—1400.



Журавлев С. В. Синтез в ряду производных фенотиазина.— В кн.: Успехи в создании лекарственных средств. Под ред. Д. А. Харкевича. М., 1973, с. 16—24.

Зависимость между химическим строением и антиаритмической активностью в ряду 10-ацил-производных 2-трифторзамещенных фенотиазина и эфиров фенотиазин-2-карбаминовых кислот.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 2, с. 163—166. Авт.: Ю. И. Вихляев, Н. В. Каверина, З. П. Сенова, О. В. Ульянова.

Зайцев С. Г. О клинко-статистическом методе изучения психофармакологических средств на примере оценки спектра психотропного действия меллерила.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 248—253.

Закиров У. Б. Влияние метеразина на условнорефлекторную деятельность.— «Фармакол. и токсикол.», 1961, № 3, с. 271—275.

Закусов В. В. Роль симпатической нервной системы в изменении субординационных отношений в центральной нервной системе при действии морфина.— «Фармакол. и токсикол.», 1946, № 1, с. 8—12.

Закусов В. В. Фармакология и химия.— «Вестн. АМН СССР», 1964а, № 4, с. 43—51.

Закусов В. В. Новые психофармакологические средства (обзор).— «Фармакол. и токсикол.», 1964б, № 1, с. 107—121.

Закусов В. В. К фармакологии оксипутирата натрия.— «Экспер. хир.», 1965, № 3, с. 66—69.

Закусов В. В. Некоторые принципы направленного синтеза фармакологических средств.— «Фармакол. и токсикол.», 1966, № 5, с. 627—635.

Закусов В. В. Принципы изучения психотропных средств.— В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, с. 5—14.

Закусов В. В. Фармакология синаптической передачи.— «Вестник АМН СССР», 1968, № 7, с. 43—53.

Закусов В. В. Влияние нейролептиков фенотиазинового ряда на суммацию импульсов в центральной нервной системе.— «Фармакол. и токсикол.», 1969, № 6, с. 643—645.

Закусов В. В. Влияние транквилизаторов и антидепрессантов на суммацию импульсов в центральной нервной системе.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 1, с. 7—9.

Закусов В. В. Общие принципы действия нейротропных веществ. М., 1972.

Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., «Медицина», 1973.

Закусов В. В., Островская Р. У. Влияние нейротропных веществ на кортикальные вызванные потенциалы.— «Нейрофизиология», 1971, № 6, с. 582—591.

Зурабашвили А. Д. О патоархитектонике шизофрений в свете новейших данных тонкой патоморфологии центральной нервной системы.— В кн.: Некоторые клинко-теоретические изыскания в психиатрии. Тбилиси, 1961, с. 51—65.

Иванова Е. А. К вопросу о лечении юношеской вялотекущей шизофрении флюанксом.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 236—239.

К вопросу о зависимостях между строением и действием психофармакологических препаратов.— В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, с. 522—531. Авт.: Ф. Н. Пирназарова, В. М. Чибрикин, Ю. И. Вихляев, Ю. А. Александровский.



- Каверина Н. В., Маркова Г. А. К фармакологии нового антиангинального препарата — нонахлазина. — «Фармакол. и токсикол.», 1975, № 2, с. 173—177.
- Каубиш В. К. Опыт применения труксала для лечения психически больных. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1961, вып. 6, с. 881—885.
- Колла В. Э., Обвинцева Л. М. Треморин как тест для оценки противотреморных средств. — «Фармакол. и токсикол.», 1973, № 6, с. 739—745.
- Кузнецов О. Н. Литературные данные о перфеназине (этаперазине). — В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, с. 563—578.
- Кучерова Н. Ф., Кочетков Н. К. Производные индола. 2. Синтез некоторых производных 1, 2, 3, 4 — тетрагидро-γ-карболина. — «Журн. общ. хим.», 1956, вып. 11, с. 3149—3153.
- Лапин И. П. Антидепрессанты группы имипрамина. — В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, с. 31—50.
- Лапин И. П., Хаунина Р. А. Фармакология и клиническое применение гамма-аминомасляной кислоты и ее производных. — В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, с. 101—115.
- Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Влияние тофранила на эффекты адреналина, норадреналина и фенамина. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1962, вып. 2, с. 183—189.
- Лебедева М. Н. Сравнительная и перекрестная толерантность к некоторым транквилизаторам фенотиазинового ряда. Автореф. дис. канд. Л., 1970.
- Лившиц Е. Я. Опыт применения препарата модитен — депо при лечении больных, страдающих шизофренией, в условиях дневного стационара. — В кн.: Вопросы клиники, терапии и социальной реабилитации психически больных. М., 1973, с. 113—116.
- Любимов Б. И. Об антагонистах аминазина. — В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. Под ред. В. В. Закусова. М., 1958, с. 113—128.
- Любимов Б. И. К сравнительной оценке активности нейроплегических веществ фенотиазинового ряда в эксперименте. — «Фармакол. и токсикол.», 1961, № 2, с. 136—140.
- Любимов Б. И. О комбинированном использовании антагонистов аминазина. — В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, с. 104—114.
- Любимов Б. И. Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств. — «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 4, с. 399—402.
- Любимов Б. И. О зависимости между химической структурой и психотропной активностью среди производных бензодиоксана, триметилбензойной и триметиоксибензойной кислот. — «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 4, с. 392—397.
- Любимов Б. И., Раевский К. С. О соотношении между атарактическим и другими видами центрального действия некоторых фенотиазиновых производных. — «Фармакол. и токсикол.», 1962, № 1, с. 24—27.
- Любимов Б. И., Бойко С. С., Митрофанов В. С. — К фармакологии фторфеназина — депо. «Фармакол. и токсикол.», 1975, т. 38, № 4, с. 393.



- Маркин В. А. Гистохимический анализ влияния трифтазина и фторацизина на активность флавиновых и пиридиновых дегидрогеназ в структурах головного мозга крыс. Дис. канд. М., 1973.
- Маркин В. А., Митрофанов В. С. Влияние трифтазина на активность сукцинатдегидрогеназы в структурах головного мозга крыс. — «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 5, с. 527—530.
- Маркин В. А., Митрофанов В. С. Об изменении активности окислительных ферментов в головном мозге крыс под влиянием трифтазина (стелазина). — «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 6, с. 659—663.
- Машковский М. Д. Нейроплегические вещества фенотиазинового ряда. — В кн.: Химия и медицина. Вып. 9. Аминазин. М., 1959, с. 5—27.
- Машковский М. Д. Современные принципы поисков лекарственных веществ. — «Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева», 1970а, № 2, с. 132—144.
- Машковский М. Д. Адренергические механизмы действия антидепрессантов. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1970б, вып. 5, с. 750—759.
- Машковский М. Д., Медведев Б. А. К вопросу о влиянии аминазина на скелетную мускулатуру и нервно-мышечную проводимость. — «Бюлл. exper. биол.», № 4, с. 50—53.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И. К фармакологии имизина (тофранила) — нового нейротропного вещества. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1959, вып. 8, с. 964—971.
- Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И. К фармакологии аминазина. — «Фармакол. и токсикол.», 1955, № 1, с. 14.
- Медведев Б. А., Машковский М. Д. Фармакологические свойства 3-метил-3,9-диазабицикло (3,3,1) нонановых производных 2-хлорфенотиазина. — «Фармакол. и токсикол.», 1972, № 4, с. 401—404.
- Медведев Б. А., Никитская Е. С. Фенотиазиновые производные 3,9-диазабицикло (3,3,1) нонана как возможные психофармакологические средства. — «Хим. фарм. журн.», 1970, № 2, с. 13—16.
- Мирзоян С. А. Влияние эндогенных физиологически активных веществ и структурно близких в них соединений на мозговое кровообращение. — В кн.: Пленум правления Всесоюзного фармакологического общества. Ереван, 1969, с. 24—28.
- Митрофанов В. С., Рунова М. Ф. Морфологические данные о токсичности фторфеназина. — «Фармакол. и токсикол.», 1972, № 2, с. 148—150.
- Молчанов Г. М., Молчанова Е. К., Ромель Т. Э. Применение труксала в клинике психических заболеваний, протекающих с аффективными расстройствами. — В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1968, с. 340—346.
- Морфофункциональные и биохимические изменения в различных образованиях мозга под влиянием стелазина. (Экспериментальные данные). Журн. невропатол. и психиатр., 1966, вып. 8, с. 1169—1177. Авт.: С. А. Саркисов, М. Н. Белая, Г. Н. Кривичкая, А. И. Чухрова.
- Наджаров Р. А. О психотропных средствах, их классификации и избирательности терапевтического действия. — «Вестн. АМН СССР», 1962, № 1, с. 51—55.
- Невзорова Т. А. Аминазин в клинической и амбулаторной практике. М., Медгиз, 1961.



- Нейролептанальгезия галоперидолом и промедолом.— «Вестн. хир.», 1969, № 4, с. 97—100. Авт.: В. Ф. Цель, Н. А. Нутрихин, Е. П. Васильева, А. И. Гуляева.
- Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Под ред. А. В. Вальдмана. Л., 1974.
- Некоторые данные о получении и нейротропной активности полуальдегида янтарной кислоты.— «Хим.-фарм. журн.», 1969, № 12, с. 21—26. Авт.: Р. У. Островская, Н. М. Цыбина, Т. В. Протопопова, А. П. Сколдинов.
- Никитина Л. А. Место тioxсантеновых препаратов в ряду других психотропных средств.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 240—244.
- Нуллер Ю. Б. Лечение резерпином больных психическими заболеваниями.— В кн.: Резерпин в психиатрической практике. М., 1965а, с. 20—28.
- Нуллер Ю. Б. Обзор литературы по применению резерпина в психиатрии.— В кн.: Резерпин в психиатрической практике.— М., 1965б, с. 185—194.
- О нейротропных свойствах фторфеназина.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, с. 287—290. Авт.: Б. И. Любимов, К. С. Раевский, Р. У. Островская и др.
- Оксибутират натрия. Нейрофармакологическое и клиническое исследование. Под ред. В. В. Закусова. М., «Медицина», 1968.
- Островская Р. У. Фармакологическое изучение холинореактивных структур ретикулярной формации среднего мозга. Дис. канд. Новосибирск, 1963.
- Островская Р. У. Антагонизм 5-окситриптофана с аминазином и трифтазином (по данным ЭЭГ).— «Бюлл. exper. биол.», 1966, № 4, с. 56—61.
- Островская Р. У., Парин В. В. К анализу механизма нейротропной активности цетилового эфира  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.— «Бюлл. exper. биол.», 1973, № 5, с. 47—49.
- Островская Р. У., Артеменко Г. Н., Раевский К. С. О нейротропных свойствах аминоксиуксусной и  $\gamma$ -аминоксимасляной кислот.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 2, с. 137—140.
- Островская Р. У., Кролевец Г. Н., Маркович В. В. Соотношение кортикального, ретикулярного и гиппокампадного компонентов в механизме действия некоторых нейротропных веществ.— В кн.: Современные психотропные средства. Вып. 3. М., 1970, с. 137—147.
- Островская Р. У., Парин В. В., Цыбина Н. М. Сравнительная нейротропная активность  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и ее цетилового эфира.— «Бюлл. exper. биол.», 1972, № 1, с. 54—55.
- Паткина Н. А. Фармакологическое изучение систем «поощрения» и «наказания».— В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, с. 93—115.
- Попов Е. А., Невзорова Т. А. Опыт применения аминазина в психиатрической практике.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1956, вып. 7, с. 559—564.
- Попова Э. Н. Действие некоторых нейротропных средств на структуры мозга. М., «Медицина», 1968.
- Попова Э. Н., Боголепов Н. Н. Изменения структуры нейронов гипоталамуса и ретикулярной формации ствола мозга при воздействии аминазина.— В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., 1966, с. 94—96.



Порфирьева Р. П., Бойко С. С. Изучение влияния трифтазина на активность ферментов в ткани гиппокампа.— «Бюлл. exper. биол.», 1973, № 3, с. 70—72.

Преображенская Л. А., Симонов П. В. Условные рефлексy избегания при болевом раздражении другой особи.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1970, вып. 2, с. 379—385.

Прянишникова Н. Т., Дрожжин А. П., Фельдштейн М. М. О связи некоторых физико-химических свойств миорелаксантов с их механизмом действия.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 3, с. 418—421.

Раевский К. С. Противосудорожные свойства некоторых производных фенотиазина.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1959, № 2, с. 129—134.

Раевский К. С. О противосудорожных свойствах некоторых производных фенотиазина. Дис. канд. М., 1960.

Раевский К. С. Сравнительная противосудорожная активность производных фенотиазина при экспериментальном электрошоке.— «Бюлл. exper. биол.», 1961а, № 2, с. 64—68.

Раевский К. С. К методике выявления активности и сравнительной оценке противосудорожных веществ.— «Фармакол. и токсикол.», 1961б, № 4, с. 495—497.

(Раевский К. С.) Rayevsky K. S. Comparative assessment of certain «major» tranquillizers by their antagonism to phenamine. In: 3-th Conf. Hung. pro Therap. Invest. Pharmacol. Budapest, 1965, p. 457—460.

Раевский К. С. Связь между строением и нейротропной активностью в ряду гомологов галоанизона.— «Фармакол. и токсикол.», 1967а, № 6, с. 710—713.

Раевский К. С. О значении некоторых экспериментальных тестов для оценки «спектра» действия «больших транквилизаторов» (нейролептических средств).— В кн.: Современные психотропные средства. М., 1967б, с. 89—91.

Раевский К. С. Влияние резерпина на анальгетическое действие морфина и промедола.— «Фармакол. и токсикол.», 1969, № 2, с. 134—137.

Раевский К. С. Центральные адренергические процессы и анальгетический эффект морфиноподобных веществ.— В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. М., 1971, с. 238—262.

Раевский К. С. О зависимости между структурой фенотиазиновых соединений и их нейротропной активностью.— В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. М., 1973 а, с. 25—33.

Раевский К. С. Антагонизм с фенамином как тест для экспериментальной оценки нейролептиков.— «Фармакол. и токсикол.», 1973б, № 2, с. 149—154.

Раевский К. С., Майсов Н. И. Влияние нейролептиков и антидепрессантов на процесс захвата  $\gamma$ -аминомасляной кислоты-Н<sup>3</sup> изолированными нервными окончаниями мозга крысы.— «Бюлл. exper. биол.», 1975, № 6, с. 63—65.

Раевский К. С., Тимофеев В. А. Многоканальная установка для регистрации двигательной активности мелких лабораторных животных.— «Бюлл. exper. биол.», 1965, № 6, с. 114—116.

Раевский К. С., Любимов Б. И., Клыгуль Т. А. К фармакологии трифтазина.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1964, вып. 12, с. 1868—1876.



- Райский В. А., Розанова В. Д. Оценка эффективности тералена при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово; 1970, с. 147—150.
- Рохлин Л. Л. О значении резерпина как психотропного средства.— В кн.: Резерпин в психиатрической практике. М., 1965, с. 3—19.
- Рудаков А. Г. Влияние веществ, используемых для нейролептанальгезии, на синаптическую передачу возбуждения в спинном мозге.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 1, с. 10—13.
- Рунова М. Ф. Влияние трифтазина и фторфеназина на картину крови.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 6, с. 703—704.
- Рыбкина Н. А. К клинической дифференциации простой формы шизофрении в связи с лечением психотропными средствами.— В кн.: 2-й Всероссийский съезд невропатологов и психиатров. М., 1967, с. 632—634.
- Савченко З. И. Влияние разных доз аминазина на содержание в тканях мозга аденозинтрифосфорной, креатининфосфорной кислот и состояние окислительного фосфорилирования.— В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1968, с. 442—448.
- Савченко З. И. Об избирательном действии некоторых психотропных средств на энергетический обмен в разных отделах головного мозга.— В кн.: Современные психотропные средства. Вып. 3. М., 1970, с. 169—173.
- Серебряков Л. А. Влияние оксибутирата натрия на действие наркотических и анальгетических веществ.— В кн.: Оксибутират натрия, нейрофармакологическое и клиническое исследование. М., 1968, с. 67—75.
- Снежневский А. В. О психофармакологии в психиатрии.— «Вестн. АМН СССР», 1961, № 10, с. 82—86.
- Соловьев В. М., Курочкина Н. Е., Сколдинов А. П.  $\alpha$ - $\omega$ -замещенные алканы с возможным биологическим значением. Синтез п-фторфенил-( $\omega$ -аминоалкил)-кетон.— «Журн. общей хим.», 1967, т. 37, с. 1233—1236.
- Сперанский Н. П., Кривопапов В. А. Полуавтомат для групповой выработки оборонительных условных рефлексов у крыс.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 2, с. 250—252.
- Сытинский И. А. Средства для лечения заболеваний головного мозга, воздействующие на метаболизм  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.— «Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева», 1973, № 2, с. 182—192.
- Тарасов Г. К. Результаты клинического исследования действия аминазина при лечении психически больных.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1956, вып. 2, с. 146—152.
- Толмасская Э. С., Мельникова Т. С. Действие нейролептических препаратов (аминазина, стелазина и галоперидола) на активность одиночных нейронов.— «Бюлл. exper. биол.», 1969, № 1, с. 46—47.
- Ускова Н. В. Влияние гамма-аминомасляной кислоты и бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты на наркотизированных нембуталом морских свинок.— «Фармакол. и токсикол.», 1967, № 2, с. 292—294.
- Успенский А. Е. Производные и аналоги  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.— В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. М., 1973, 105—127.



- Федорова Р. И. Новый отечественный нейролептик в хирургии щитовидной железы.— В кн.: Актуальные проблемы анестезиологии — реаниматологии. Львов, 1969, с. 440—441.
- Филиппов С. П., Захаров С. В. Влияние стелазина на потребление кислорода и гликолитическую активность ткани головного мозга.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1968, № 1, с. 103—106.
- Фотьянов М. И. Меллерил как средство лечения непрерывно протекающей шизофрении.— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, с. 244—248.
- Харкевич Д. А. Курареподобные средства.— В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. М., 1973, с. 138—186.
- Хаунина Р. А. Транквилизирующие эффекты  $\beta$ -фенил- $\gamma$ -аминомасляной кислоты («фенигама»).— «Бюлл. exper. биол.», 1964, № 1, с. 54—58.
- Чаговец Р. В., Лахно Е. В. Влияние аминазина на активность де-гидрогеназ коры головного мозга, мозжечка и мышц.— «Вопр. мед. химии», 1957, вып. I, с. 36—39.
- Чазов Е. И. Проблемы терапии кардиогенного шока.— «Кардиология», 1970, № 7, с. 5—10.
- Шаров П. А. Влияние стимуляторов центральной нервной системы на двигательную активность крыс и содержание норадреналина в стволе головного мозга.— «Фармакол. и токсикол.», 1967, № 5, с. 535—539.
- Шемякин Н. М., Колосов М. Н., Левитов М. М. Исследования по химии хлоромипетина (левомипетина).— «Журн. общей химии», 1956, т. 26, с. 773—782.
- Щелкунов Е. Л. Методика «фенаминовой» стереотипии для оценки действия веществ на центральные адренергические процессы.— «Фармакол. и токсикол.», 1964, № 5, с. 628—633.
- Щелкунов Е. Л. О значении центрального холинолитического компонента действия для антидепрессивного эффекта.— В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, с. 81—93.
- Щелованова И. Н. Влияние мепазина и аминазина на окислительное фосфорилирование и на отдельные ферментные системы тканевого дыхания.— В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазина. М., 1958, с. 161—165.
- Щукина М. Н., Савицкая Н. В., Цизин Ю. С. О синтезе N-диалкиламиноалкилфенотиазинов.— В кн.: Химия и медицина. Аминазин. М., 1959, с. 28—35.
- Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Под ред. А. В. Вальдмана. Л., «Наука», 1972.
- Эфендиева Л. Г. Тизерцин.— В кн.: Психотропные средства в медицинской практике. М., 1971, с. 38—48.
- Якобсон И. С. Морфо-гистохимическое исследование действия стелазина на центральную нервную систему экспериментальных животных. Дис. канд. М., 1967.

Abood L. G. Effect of chlorpromazine on phosphorylation of brain mitochondria.— «Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)», 1955, v. 88, p. 688—690.

Activite d'une nouvelle phenothiazine en psychiatrie et en neurologie.— «Presse med.», 1956, v. 64, p. 2011—2014. Aut.: J. Sigwald, M. Henne, D. Bouttier e. a.



- Activite en clinique psychiatrique d'une nouvelle phenothiazine piperidinee.*—«Therapie», 1969, v. 24, p. 509—512. Aut.: J. Delay, P. Deniker, Th. Lemperiere, D. Ginestet.
- Ajifi A.-H. M., Way E. L.* Studies on the biologic disposition of methotrimeprazine.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1968, v. 160, p. 397—406.
- Ahtee L.* Surface activity of phenothiazines and related compounds.—«Ann. Med. exp. Fenn.», 1966, v. 44, p. 453—461.
- Anden N. E., Stock G.* Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system.—«J. Pharm. Pharmacol.», 1973, v. 25, p. 346—348.
- Anden N. E., Roos B. E., Werdinius B.* Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum.—«Life Sci.», 1964, v. 3, p. 149—158.
- Angst J., Bente D., Berner P.* Das klinische Wirkungsbild von Clozapin.—«Pharmakopsych. Neuropsychopharm.», 1971, Bd 4, S. 201—211.
- Ayd F. J.* Haloperidol: fifteen years of clinical experience — «Dis. nerv. Syst.», 1972, v. 33, p. 459—469.
- Bagchi S. P., Zarycki E. P.* Formation of CA from phenylalanine in brain-effects of CPZ and Catron.—«Biochem. Pharmacol.», 1973, v. 22, p. 1353—1368.
- Bain H. J.* Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus *Ranwolfia serpentina* Benth.—«Experientia», 1953, v. 9, p. 107—110.
- Bain H. J.* The pharmacology of *Rauwolfia*.—«Pharmacol. Rev.», 1956, v. 8, p. 435—483.
- Berger F. M.* Meproamate and other agents used in mental disturbances.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1967, v. 67, p. 671—674.
- Bernsohn J., Namajuska I., Cochrane L.* The effect of chlorpromazine on respiration and glycolysis in rat brain.—«Arch. Biochem.», 1956, v. 62, p. 274—283.
- Bicyclic homologs of piperazine. IX.*—«J. med. Chem.», 1969, v. 12, p. 836—839. Aut.: G. Cignarella, E. Occelli, G. Maffii, E. Testa.
- Blaschko H.* Metabolism and storage of biogenic amines.—«Experientia (Basel)», 1957, v. 13, p. 9—16.
- Bloom F. E., Hoffer B. J., Siggins G. R.* Studies on norepinephrine-containing afferents to purkinje cells of rat cerebellum. Z. Localization on the fibers and their synapses.—«Brain Res.», 1971, v. 25, p. 501—521.
- Boedts D. A. A., Vanderhove P. T. E.* Droperidol-fentanyl citrate in equilibratory disturbances.—«Arch. Otolaryng.», 1969, v. 89, p. 715—718.
- Bonvallet M., Dell P., Hiebel G.* Tonus sympathique et activite electrique corticale.—«Electroenceph. clin. Neurophysiol.», 1954, v. 6, p. 119—131.
- Borenstein P., Champion C., Cujo Ph.* Un psychotrope original, le sulpiride.—«Sen. Hop. (Paris)», 1969, v. 45, p. 1301—1314.
- (Borsi J.) Борши Й.* Невроседативное влияние соединения N-(3,4,5-триметоксибензоил)-тетрагидро-1,4-оксазин (триоксазин). — «Венгерская медицина», 1963, т. 3, с. 17—21.
- Bovet D., Longo V. G.* The action on nicotine-induced tremors of substances effective in parkinsonism.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1951, v. 102, p. 22—30.
- Brain ribosomal RNA synthesis inhibited by chlorpromazine.*—



- «Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)», 1973, v. 143, p. 204—208. Aut.: H. Breitbart, M. Perl, A. Mayevsky, E. J. Diamant.
- Brodie B. B., Shore P. A., Silver S. L. Potentiating action of chlorpromazine and reserpine.— «Nature», 1955, v. 175, p. 1133—1134.
- Brodie B. B., Spector S., Shore P. A. Interaction of drugs with norepinephrine in the brain.— «Pharmacol. Rev.», 1959, v. II, p. 548—
- Burchard J. M., Gross L., Kempe P. Sulpirid: Stationäre und ambulante Behandlung psychiatrischer Patienten und Doppelblinduntersuchung des Wirkungsspektrums.— «Int. J. clin. Pharmacol.», 1972, v. 6, p. 266—268.
- Burke J. C., Hassert G. L., High J. P. The tranquilizing activity of 10-(3-dimethylaminopropyl)-2-(trifluoromethyl)-phenothiazine hydrochloride (MC 4703) and related phenothiazines in animals.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1957, v. 119, p. 136—142.
- Caldwell A. E. History of Psychopharmacology.— In: Principles of psychopharmacology. New York, 1970, p. 9—30.
- Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system.— «Pharmacol. Rev.», 1959, v. II, p. 490—493.
- Carlsson A. Pharmacological depletion of catecholamine stores.— «Pharmacol. Rev.», 1966, v. 18, p. 541—549.
- Carlsson A., Lindquist M., Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists.— «Nature» (London), 1957, v. 180, p. 1250—1251.
- Central depressant activity of some thioxanthene derivatives.— «Acta pharmacol. (Kbh.)», 1962, v. 19, p. 87—100. Aut.: I. M. Nielsen, W. Hougs, N. Lassen e. a.
- Charpentier P., Gailliot P., Jacob R. Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phenothiazines substituées.— «C. R. Acad. Sci.», 1952, v. 235, p. 59—60.
- Chase Th. N. Centrall monoamine metabolism in man.— «Arch. Neurol. (Chic.)», 1973, v. 29, p. 349—351.
- Chemische konstitution und klinische Wirkung von antidepressiven Pharmaka.— «Arzneimittel-Forsch.», 1964, Bd 14, S. 486—490. Aut.: D. Bente, H. Hippius, W. Pöldinger, K. Stach.
- Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung einiger Thioxanthen-Analoga zu Chlorpromazin, Promazin und Mepazin.— «Arzneimittel-Forsch.», 1958, Bd 8, S. 395—397. Aut.: P. V. Peterson, N. Lassen, T. Holm e. a.
- 2-Chlor-11(4'-methylpiperazino)-dibenzo-(b, f) (1,4)-oxazepin (Sum 3170), ein neues Neurolepticum.— «Arzneimittel-Forsch.», 1970, Bd 20, s. 967—972. Aut.: J. Angst, F. Cornu, H. Heimann e. a.
- Crane G. E. Clinical psychopharmacology in its 20th year.— «Science», 1973, v. 181, p. 124—128.
- Crow T. J., Gillbe C. Dopamine antagonism and antischizophrenic potency of neuroleptic drugs.— «Nature. New Biol.», 1973, v. 245, p. 27—28.
- De Castro J., Mundeleer P. Anesthésie sans barbituriques: la neuroleptanalgesie.— «Anesth. et Analg.», 1959, v. 16, p. 1022—1026.
- Decourt Ph. Mécanisme de l'action thérapeutique de la chlorpromazine (4560 R. P., largactil).— «Thérapie», 1953, v. 8, p. 846—888.
- Delay J., Deniker P., Harl J. M. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'un phenothiazine d'action central elective (4560 RP).— «Ann. med. psychol.», 1952, v. 110, p. 112—131.



- Denber H., Rajotte P., Kaufman D.* Clinical experiences with a new phenothiazine.— «Amer. J. Psychiat.», 1959, v. 115, p. 1116—1117.
- (De Robertis E.) Де Робертис Э.* Ультраструктура и цитохимия центральных синапсов.— «Арх. анат.», 1971, № 5, с. 14—21.
- Domino E. F.* Substituted phenothiazine antipsychotics.— In: Psychopharmacology. Washington, 1968, p. 1045—1056.
- Dresse A., de Meyer R.* The inhibitory effect of eight neuroleptic drugs (butyrophenones and phenothiazines) on the rat brain NA increase produced by tranlycypromine.— «Biochem. Pharmacol.», 1965, v. 14, p. 1129—1134.
- Ducrot R., Koetschet P.* Antiemetic properties of a new phenothiazine derivative 3-Chlor-10-(2-N-methyl-piperazinulpropyl) phenothiazine (6140 R. P.). In: 20th International physiolog. congress. Brussel, 1956, p. 258.
- Dunham N. W., Miya T. S.* A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats.— «J. Amer. Pharm. Ass.», 1957, v. 46, p. 208—209.
- Ebert A. G., Hess S. M.* The distribution and metabolism of fluphenazine enanthate.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1965, v. 148, p. 412—421.
- Effect of  $\alpha$ -blockers on CA biosynthesis.*— «Fed. Proc.», 1968, v. 27, p. 136—142. Aut.: W. Dairman, R. Gordon, S. Spector e. a.
- Effect of central stimulants and depressants on mouse brain acetylcholine levels.*— «Europ. J. Pharmacol.», 1972, v. 18, p. 251—255. Aut.: S. Consolo, H. Ladinski, G. Peri, S. Garattini.
- Effect of triperidol on processes involving acetylcholine in rat brain in vitro.*— «Biochem. Pharmacol.», 1971, v. 20, p. 1265—1270. Aut.: H. Michalek, J. Antal, G. L. Gatti, F. Pocchiari.
- Effects of Benzoquinolizines and Ring-Substituted Aralkylamines on Serotonin Metabolism.*— «Advanc. Pharmacol.», 1968, v. 6, p. 55—69. Aut.: A. Pletscher, M. Da Prada, W. P. Burkhard, J. P. Tranzer.
- Effects of clozapine on cerebral catecholaminergic neuron system.*— «Brit. J. Pharmacol.», 1972, v. 46, p. 736—740. Aut.: G. Bartholini, W. Haefely, M. Jalfre e. a.
- Effects of some psychotropic drugs on tyrosine hydroxylase activity in different structures of the rat brain.*— «Europ. J. Pharmacol.», 1973, v. 22, p. 181—186. Aut.: M.-J. Besson, A. Cheramy, C. Gachy, J. Musacchio.
- Electron donating properties of phenothiazine and related compounds.*— «J. med. Chem.», 1970, v. 13, p. 922—925. Aut.: J. E. Bloor, B. R. Gilson, R. J. Haas, C. L. Zirkle.
- Essais cliniques d'un nouveau neuroleptique, la thioridazine.*— «Presse med.», 1959b, v. 67, p. 1213. Aut.: J. Delay, P. Pishot, Th. Lemperier, B. Elissalde.
- Etude et experimentation cliniques du R 1625 ou haloperidol. nouveau neuroleptique et «neurodysleptique».*— «Acta neurol. belg.», 1959, v. 59, p. 337—366. Aut.: P. Divry, J. Bobon, J. Collard e. a.
- Evidence that tranquillizing action of reserpine is associated with change in brain serotonin and not in brain norepinephrine.*— «J. Pharmacol. exp. Therap.», 1960, v. 129, p. 250—256. Aut.: B. B. Brodie, K. F. Finger, F. B. Orlans e. a.
- Fatt P., Katz B.* Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings.— «J. Physiol. (Paris)», 1952, v. 117, p. 109—121.
- Feltz P.* Sensitivity to haloperidol of caudate neurones excited by nigral stimulation.— «Europ. J. Pharmacol.», 1971, v. 14, p. 360—364.

Fischer E. Some reflection  
ce to thiothixene  
439.  
Florey E. Über einen  
ckenmark. — «Natur  
Florio V., Longo V. G.  
gic system. — «Neu  
4-Fluoro-4-(1, 4, 5, 6-tet  
nones. — «J. med.  
A. D. Rudzik, H. H.  
Forrester M. E. Dist  
stelazine. — «Brit.  
Freyhan F. Therapeu  
phenothiazine com  
p. 577—585.  
Friedman E., Gershon  
«Nature (London)»  
Friedman J. J. Inten  
«Psychiat. Quart.»,  
Gabay S., Harris S. R.  
ring enzymes and  
1967, v. 16, p. 803—8  
Gallant D. M., Bishop  
nes, 6-7-6-tricyclic  
In: Psychopharmac  
Gallant D. M., Bishop  
antipsychotic comp  
243.  
Gardocki J. F., Yelnos  
actions of fentanyl  
v. 6, p. 48—62.  
Gerlach J., Nyeborg O  
palmitate in hospita  
scand.», 1973, v. 49,  
Gilman H., Shirley D.  
«J. Amer. chem. Soc.  
Glowinski J. Some ne  
Processes of monoam  
Perspectives in Neu  
Glowinski J., Axelrod J  
naline in the intact  
lated compounds. —  
Gonzalez-Vegas J. A. II  
Gordon M. Phenothiazin  
New York, 1967, p. 2  
Grabowski S. Haloperid  
mentally retarded p  
p. 315—317.  
Green A. L. Differential  
ver of chlorpromazin  
tranquilizing analogu  
p. 267—269.  
Grenell R. G. Mechanism  
drugs. — «Ann. N. Y.  
17\*



- Fischer E.* Some reflections on schizophrenia with particular reference to thiothixene (Navane).— «Med. J. Aust.», 1973, v. 9, p. 436—439.
- Florey E.* Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark. — «Naturwissenschaften», 1953, Bd 40, S. 295—296.
- Florio V., Longo V. G.* Neuroleptic drugs and the central dopaminergic system.— «Neuropharmacology», 1971, v. 10, p. 45—54.
- 4-Fluoro-4-(1, 4, 5, 6-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-3(2H)-yl) butyrophe-  
nones.* — «J. med. Chem.», 1970, v. 13, p. 23—26. Aut.: J. B. Hester, A. D. Rudzik, H. H. Keasling e. a.
- Forrester M. E.* Disturbed chronic psychotic patients: pilot trial of stelazine.— «Brit. med. J.», 1958, N 5088, p. 90—91.
- Freyhan F.* Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds.— «Amer. J. Psychiat.», 1959, v. 115, p. 577—585.
- Friedman E., Gershon S.* Effect of lithium on brain dopamine.— «Nature (London)», 1973, v. 243, p. 520—521.
- Friedman J. J.* Intensive treatment of the chronic schizophrenic.— «Psychiat. Quart.», 1967, v. 41, p. 550—556.
- Gabay S., Harris S. R.* Studies of flavin-adenine dinucleotide — requiring enzymes and phenothiazines. III.— «Biochem. Pharmacol.», 1967, v. 16, p. 803—816.
- Gallant D. M., Bishop M. P.* New antipsychotic agents: Thioxanthenes, 6-7-6-tricyclic derivatives, acridanes and indole compounds.— In: Psychopharmacology. Washington, 1968, p. 1093—1100.
- Gallant D. M., Bishop M. P., Shelton W. P.*—5227: A 6-7-6-tricyclic antipsychotic compound.— «Curr. ther. Res.», 1966, v. 8, p. 241—243.
- Gardocki J. F., Yelnosky J.* A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate.— «Toxicol. appl. Pharmacol.», 1964, v. 6, p. 48—62.
- Gerlach J., Nyeberg O., Prieto R.* General evaluation of pipotiazine palmitate in hospitalized schizophrenic patients.— «Acta psychiat. scand.», 1973, v. 49, Suppl. 241, p. 69—74.
- Gilman H., Shirley D. A.* Some Derivatives of phenothiazine.— «J. Amer. chem. Soc.», 1944, v. 66, p. 888—893.
- Glowinski J.* Some new facts about synthesis, storage and release processes of monoamines in the central nervous system.— In: Perspectives in Neuropharmacology. Oxford, 1972, p. 349—404.
- Glowinski J., Axelrod J.* Inhibition of uptake of tritiated — noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. — «Nature (Lond.)», 1964, v. 204, p. 1318—1319.
- Gonzalez-Vegas J. A.* Цит. по Vogt, 1972.
- Gordon M.* Phenothiazines.— In: Psychopharmacological agents. v. 2, New York, 1967, p. 2—198.
- Grabowski S.* Haloperidol for control of severe emotional reaction in mentally retarded patients.— «Dis. nerv. Syst.», 1973, v. 34, p. 315—317.
- Green A. L.* Differential effects on mouse brain catecholamine turnover of chlorpromazine, trifluoperazine and closely related non — tranquilizing analogues.— «J. Pharm. Pharmacol.», 1973, v. 25, p. 267—269.
- Grenell R. G.* Mechanisms of action of psychotherapeutic and related drugs.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957, v. 66, p. 826—835.



- Grogan C. H., Geschickter C. F., Freed M. E. e. a. Spiranes. 7. Neuroleptics derived from azaspiranes.— «J. med. Chem.», 1965, v. 8, p. 62—73.
- Gross H., Langner E. Klinische Qualifikation eines Neurolepticums aus der Dibenzodiazepin-Reihe: 8-Chlor-11-(4-methyl)-piperazino-5-dibenzo/b, e/ /1, 4/diazepin, W108/HF 1854.— «Arzneimittel-Forsch.», 1969, Bd 19, s. 496—498.
- Gruneberg F., Helmchen H., Hippus H. Das klinische Wirkungsspektrum des Tiotixens.— «Arzneimittel-Forsch.», 1969, Bd. 19, S. 498—500.
- Haen P. de New drugs in Europe.— «N. Y. J. Med.», 1973, v. 73, p. 777—780.
- Haffner F. Experimentelle Prüfung Schmerzstillender mittel.— «Dtsch. med. Wschr.», 1929, Bd 55, S. 731—733.
- Hakola A. Pilot trials with longacting pipotiazine injections.— «Acta psychiat. scand.», 1973, v. 49, Suppl. 241, p. 31—42.
- Hano J., Sowinska H., Baran L. Central action of doxepin.— «Diss. pharm. (Krakow)», 1972, v. 24, p. 415—421.
- Hanson L. C. F. Evidence that the central action of amphetamine is mediated via catecholamines.— «Psychopharmacologia», 1966, v. 9, p. 78—84.
- Haslam R. J., Krebs H. A. Metabolism of glutamate in homogenates and slices of brain cortex.— «Biochem. J.», 1963, v. 88, p. 566—578.
- Hayashi T. The inhibitory action of  $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog.— «J. Physiol. (Lond.)», 1959, v. 145, p. 570—578.
- Henn F., Hamberger A. Glial cell function: uptake of transmitter substances.— «Proc. nat. Acad. Sci. USA», 1971, v. 68, p. 2686—2690.
- Henschel W. F. Die Neuroleptanalgesie. Heidelberg, 1966.
- Heykants J. P. P. The excretion and metabolism of the longacting neuroleptic drug fluspirilene in the rat.— «Life Sci.», 1969, v. 8, p. 1029—1034.
- Hiebel G., Bonvallet M., Dell P. Action de la chlorpromazine (largactil, 4560 RP) au niveau du systeme nerveus central.— «Sem. Hop. (Paris)», 1954, v. 30, p. 2346—2358.
- Himwich W. A., Glisson S. N. Effect of haloperidol on caudate nucleus.— «Int. J. Neuropharmacol.», 1967, v. 6, p. 329—332.
- Holzbauer M., Vogt M. Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat.— «J. Neurochem.», 1956, v. I, p. 8—11.
- Horn A. S., Snyder S. H. Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs.— «Proc. nat. Acad. Sci.», 1971, v. 68, p. 2325—2328.
- Hutchins D. A., Rayevsky K. S., Sharman D. F. The effect of sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate on the metabolism of dopamine in the brain.— «Brit. J. Pharmacol.», 1972, v. 46, p. 409—415.
- Imlach N. W., Murphy K. P. The clinical use of long-acting psychotropic drugs.— «Therapie», 1973, v. 28, p. 587—594.
- The influence of psychotropic drugs in aldolase, mitochondrial malic dehydrogenase and  $Mg^{++}$   $Na^{+}K^{+}$  adenosine triphosphatase.— «Brit. J. Pharmacol.», 1969, v. 37, p. 459—467. Aut.: A. Chowdhury, H. Rogers, A. Skinner e. a.

Irwin S. Consideration  
 psychotropic drugs.— «J.  
 Iversen L. L. The uptake  
 in inhibitory nerves  
 tribute to Julius Axelrod  
 Jacobsen E. The comp  
 drugs.— «Bull. Wild.  
 Janssen P. A. J. Vergle  
 neue basische 4-  
 Forsch.», 1961, Bd 11  
 Janssen P. A. J. The re  
 CNS-depressant activ  
 «Int. J. Neuropharma  
 Janssen P. A. J. The ph  
 potent and short act  
 haloperidol.— «Arzne  
 Janssen P. A. J. Butyro  
 Ed. M. Gordon. V. 2. M  
 Janssen P. A. J., Niemeg  
 le to predict the clin  
 quallizers) from anir  
 ra» for rats.— «Arzu  
 Janssen P. A. J., Van d  
 and pharmacology  
 phenylpiperilino) bu  
 v. I, p. 281—298.  
 Jonsson G. Microfluorim  
 fluorescence of Na  
 chem. Cytochem.», 19  
 Jorgensen A., Gottfries  
 and fupenthixol de  
 1973, v. 28, p. 459—4  
 Julou L., Bourat G., Du  
 (19366 R. P.) and  
 psychiat. scand.», 197  
 Julou L., Ducrot R., Fo  
 ques de la methoxy-3  
 phenothiazine (9.159  
 v. 160, p. 1852—1858.  
 Justin-Besauncon L., Lavi  
 logiques du Sulpiride  
 p. 1253—1254.  
 Karreman G., Isenberg  
 tion of chlorpromazi  
 Kebabian J. W., Petzold  
 late cyclase in cauda  
 the «Dopamine recep  
 v. 69, p. 2145—2149.  
 Kier L. Chlorpromazine  
 correlating with activ  
 217.  
 Killman E. K. Drug actio  
 «Pharmacol. Rev.», 196  
 Kinross-Wright J. Newer  
 vons disorders.— «J.



- Irwin S. Consideration for the preclinical evaluation of new psychotropic drugs.— «Psychopharmacologia», 1966, v. 9, p. 259—287.
- Iversen L. L. The uptake, storage, release and metabolism of GABA in inhibitory nerves.— In: Perspectives in neuropharmacology; a tribute to Julius Axelrod. New York, 1972, p. 75—III.
- Jacobsen E. The comparative pharmacology of some psychotropic drugs.— «Bull. Wld. Hlth. Org.», 1959, v. 21, p. 411—493.
- Janssen P. A. J. Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4'-Fluorobutyrophenon-Derivate.— «Arzneimittel-Forsch.», 1961, Bd 11, S. 819—824.
- Janssen P. A. J. The relationship between chemical structure and CNS-depressant activity of basic ketones related to haloperidol.— «Int. J. Neuropharmacol.», 1962, v. 1, p. 145—148.
- Janssen P. A. J. The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol.— «Arzneimittel. Forsch.», 1963, Bd 13, S. 205—211.
- Janssen P. A. J. Butyrophenons.— In: Psychopharmacological agents. Ed. M. Gordon. V. 2. New York, 1967, p. 199—248.
- Janssen P. A. J., Niemegeer C. J. E., Schellekens K. H. L. Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data. Part I. «Neuroleptic activity spectra» for rats.— «Arzneimittel-Forsch.», 1965, Bd 15, S. 104—117.
- Janssen P. A. J., Van de Westerigh C., Jageneau A. H. M. Chemistry and pharmacology of CNS-depressants related to 4-(4-hydroxy-4-phenylpiperilino) butyrophenon.— «J. med. pharm. Chem.», 1959, v. I, p. 281—298.
- Jonsson G. Microfluorimetric studies on the formaldehydeinduced fluorescence of Na in adrenergic nerves of rat iris.— «J. Histochem. Cytochem.», 1969, v. 17, p. 714—723.
- Jorgensen A., Gottfries C. G. Comparative studies on flupenthixol and fupenthixol decanoate in animal and man.— «Therapie», 1973, v. 28, p. 459—468.
- Julou L., Bourat G., Ducrot R. Pharmacological study of pipotiazine (19.366 R. P.) and its undecylenic and palmitic esters.— «Acta psychiat. scand.», 1973, v. 49, Suppl. 241, p. 9—30.
- Julou L., Ducrot R., Fournel J. Etude des propriétés pharmacologiques de la méthoxy-3/(hydroxy-4 piperidyl-I)-3-méthyl-2 propyl-10 phénothiazine (9.159 R. P.).— «C. R. Soc. Biol. (Paris)» 1966, v. 160, p. 1852—1858.
- Justin-Besaucon L., Lavill C. Constitution chimique et propriétés biologiques du Sulpiride.— «C. R. Acad. Sci. (Paris)», 1967, v. 265, p. 1253—1254.
- Karremann G., Isenberg I., Szent-Gyorgy A. On the mechanism of action of chlorpromazine.— «Science», 1959, v. 130, p. 1191—1192.
- Kebabian J. W., Petzold G., Greengard P. Dopamine-sensitive adenylylate cyclase in caudate nucleus of rat brain and its similarity to the «Dopamine receptor».— «Proc. nat. Acad. Sci. USA», 1972, v. 69, p. 2145—2149.
- Kier L. Chlorpromazine and serotonin: conformational similarities correlating with activity.— «J. theor. Biol.», 1973, v. 40, p. 211—217.
- Killman E. K. Drug action on the brain-stem reticular formation.— «Pharmacol. Rev.», 1962, v. 14, p. 175—223.
- Kinross-Wright J. Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders.— «J. Amer. med. Ass.», 1959, v. 170, p. 1283—1288.



- Kline N. S. Use of rauwolfia serpentina benth in neuropsychiatric conditions.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1954, v. I, p. 107—132.
- Klinische Prüfung eines neuen Langzeitneuroleptikums (Fluspirilene) unter besonderer Berücksichtigung der neuroletischen Schwelle.— «Nervenarzt», 1968, Bd 39, S. 275—270. Aut.: H. J. Haase, Th. Frank, M. Knaack e. a.
- Knoll J. Motimeter, a new sensitive apparatus for the quantitative measurement of hypermotility caused by psychostimulants.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1961, v. 130, p. 141—154.
- Koch M. H. J. The conformation of neuroleptic drugs.— «Molec. Pharmacol.», 1974, v. 10, p. 425.
- Kraus P., Simane Z. The influence of perathiepine and chlorpromazine on some enzyme reactions in rat brain preparations.— «Experientia», 1967, v. 23, p. 90—91.
- Krnjevic K., Phillis J. W. Ionophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex.— «J. Physiol. (London)», 1963, v. 165, p. 274—304.
- Kudo Y. A double-blind comparison of pimozide with carpipramine in schizophrenic patients.— «Acta psychiat. belg.», 1972, v. 72, p. 685—692.
- Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imidodibenzylderivat (G 22355).— «Schweiz. med. Wschr.», 1957, Bd 87, S. 1135—1140.
- Kuriyama K., Roberts E., Rubinstein M. K. Elevation of  $\gamma$ -aminobutyric acid in brain with amino-oxyacetic acid and susceptibility to convulsive seizures in mice: a quantitative reevaluation.— «Biochem. pharmacol.», 1966, v. 15, p. 221—236.
- Kurland A. A., Richardson J. H. A comparative study of two long acting phenothiazine preparations, fluphenazine-enanthate and fluphenazine-decanoate.— «Psychopharmacologia (Berl.)», 1966, Bd 9, S. 320—327.
- Kurland A., Hanlon T., Ota K. Fluphenazine in the treatment of the hospitalized psychiatric patient.— «Dis. nerv. Syst.», 1961, v. 22, p. 339—343.
- Kvis F. Benzocycloheptenes and heterocyclic analogues as potential drugs. 7. 4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepins and some related compounds.— «Химия (Права)», 1972, v. 37, p. 3808—3815.
- Laborit H. Les antihistaminiques de synthese en chirurgie.— «Semaine Hop. Paris», 1950, v. 26, p. 3646—3649.
- Laborit H. Un nouveau stabilisateur vegetatif.— «Presse med.», 1952, v. 60, p. 206—208.
- (Laborit H., Huguenard P.) Лабори А., Гюгенар П. Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике. Пер. с франц. М., Медгиз, 1956.
- Lambert P., Midenet J. Les neuroleptiques a action prolongee.— «Therapie», 1973, v. 28, p. 521—559.
- Lambert P., Revol L. Classification psycho-pharmacologique et clinique des differents neuroleptiques.— «Presse med.», 1960, v. 68, p. 1509—1511.
- Laurence D. R., Bacharach A. L. Evaluation of drug activities: pharmacometrics. V. I. New York, 1964.
- (Lehninger A.) Ленинджер А. Митохондрия. Пер. с англ. М., «Мир», 1966.
- Lenke D., Neteler B., Brock N. Zur Wirkung neuen Phenothiazin-

und Azaphen  
Bd 21, S. 288—29  
Likovsky Z., Votava  
te and fluphen  
bits.— «Activ. L  
Lindqvist N. G. Act  
(Stockh.)», 1973,  
Lingl F. A. Double-  
in treatment res  
tics», 1973, v. 14,  
Longo V. G. Centra  
1973, v. 9, p. 397-  
L'oxypertine, derive  
tiques et dynamo  
127. Aut.: M. Bre  
Luby E. Reserpine-  
cology. Washing  
Lutzenkirchen H., M  
syndrome: Analg  
mittel-Forsch.», 19  
Mark L. C. Metabol  
Ther.», 1963, v. 4,  
Martin D. L. Kinetic  
aminobutyric ac  
p. 345—358.  
Massie S. The chem  
v. 54, p. 797—833.  
Matsubara T., Hagih  
vatives on mitoch  
1968, v. 63, p. 156-  
Matthysse S. Antipsy  
of schizophrenia?  
Miele E., Satta M., A  
dol of d-ampheta  
col. Res. Commun  
Milhaud C. L., Klein  
amphetaminiques  
Aeronaut.», 1973, v  
Miller R. J., Iversen  
metabolites on th  
brain striatum.—  
144.  
Miller R. J., Horn  
on dopamine —  
production in  
Pharmacol.», 19  
v. 14, p. 153—  
Modell W. Drugs  
Moraczewski A.,  
histochemistry  
C oxidase acti  
p. 64—76.  
Mormont Ch. Ne  
lote du penfl  
psychiat. belg



- und Azaphenothiazin-Derivate.— «Arzneimittel-Forsch.», 1970, Bd 21, S. 288—293.
- Likovskiy Z., Votava Z., Dlabac A.* The effect of oxypromethazine enanthate and fluphenazine enanthate on the EEG and behavior in rabbits.— «Activ. nerv. sup. (Praha)», 1972, v. 14, p. 127—128.
- Lindqvist N. G.* Accumulation of drugs on melanin.— «Acta radiol. (Stockh.)», 1973, Suppl. 325, p. 92.
- Lingl F. A.* Double-blind comparison of haloperidol and thioridazine in treatment resistant psychoneurotic outpatients.— «Psychosomatics», 1973, v. 14, p. 235—239.
- Longo V. G.* Central effects of 6-hydroxydopamine.— «Behav. Biol.», 1973, v. 9, p. 397—420.
- L'oxypertine*, derive piperazine du triptophan a proprietes neuroleptiques et dynamogenes.— «Acta neurol. belg.», 1968, v. 68, p. 116—127. Aut.: M. Breulet, P. Labar, Ch. Delree e. a.
- Luby E.* Reserpine-like drugs-clinical efficacy.— In: Psychopharmacology. Washington, 1968, p. 1077—1082.
- Lutzenkirchen H., Mertens G. H.* Behandlung chronischer Schmerzsyndrome: Analgetischer Effect eines Neurolepticums.— «Arzneimittel-Forsch.», 1970, Bd 20, S. 930—931.
- Mark L. C.* Metabolism of barbiturates in man.— «Clin. Pharmacol. Ther.», 1963, v. 4, p. 504—530.
- Martin D. L.* Kinetics of the sodiumdependent transport of gamma-aminobutyric acid by synaptosomes.— «J. Neurochem.», 1973, v. 21, p. 345—358.
- Massie S.* The chemistry of phenothiazine.— «Chem. Rev.», 1954, v. 54, p. 797—833.
- Matsubara T., Hagihara B.* Action mechanism of phenothiazine derivatives on mitochondrial respiration.— «J. Biochem. (Tokyo)», 1968, v. 63, p. 156—164.
- Matthysse S.* Antipsychotic drug action: a clue to the neuropathology of schizophrenia? — «Fed. Proc.», 1973, v. 32, p. 200—205.
- Miele E., Satta M., Anania V.* The Analysis of blockade by penfluridol of d-amphetamine-induced hyperkinesia in mice.— «Pharmacol. Res. Commun.», 1972, v. 4, p. 305—309.
- Milhaud C. L., Klein M. J.* Etude comparee de la psychotoxicite des amphetaminiques chez l'animal et chez l'homme.— «Rev. Med. Aeronaut.», 1973, v. 12, p. 537—546.
- Miller R. J., Iversen L. L.* Effect of chlorpromazine and some of its metabolites on the dopamine-sensitive adenylate cyclase of rat brain striatum.— «J. Pharm. Pharmacol.», 1974, v. 26, p. 142—144.
- Miller R. J., Horn A. S., Iversen L. L.* The action of neuroleptic drugs on dopamine — stimulated adenosine cyclic 3,5-monophosphate production in rat neostriatum and limbic dorebrain.— «Molec. Pharmacol.», 1974, v. 10, p. 759.
- Modell W.* Drugs for a future.— «Clin. Pharmacol. Ther.», 1973, v. 14, p. 153—157.
- Moraczewski A., Anderson R. C.* The determination by quantitative histochemistry of the effect of phenothiazines on brain cytochrome C oxidase activity.— «J. Histochem. Cytochem.», 1966, v. 14, p. 64—76.
- Mormont Ch.* Neuroleptiques a longue duree d'action. III. Etude pilote du penfluridol (R 16341): donnees psychometriques.— «Acta psychiat. belg.», 1972, v. 72, p. 595—599.



- Mueller J. M., Schlittler E., Bain H. J. Reserpin der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serpentina Benthami.— «Experientia», 1952, v. 8, p. 338—348.
- Muren J. F., Bloom B. M. Thioxanthene psychopharmacological agents. I. 9-(3-Aminopropyl) thioxanthene-2-sulfonamides.— «J. med. Chem.», 1970, v. 13, p. 14—16.
- Murphree H. B., Domino E. F. Questions and comments of antipsychotic agent session.— In: Psychopharmacology. Washington, 1968, p. 1177—1181.
- Nagatsu T., Levitt M., Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase. The initial step in norepinephrine biosynthesis.— «J. Biol. Chem.», 1964, v. 239, p. 2910—2917.
- Neuroleptic Phenothiazines with 1,4-Diazabicyclo-/4,4,0/ decane and-/4,3,0/ nonane Ring System.— «Arzneimittel-Forsch.», 1971, Bd 21, S. 808—811. Aut.: C. Casagrande, A. Galli, R. Ferrini, G. Miragoli.
- Neuroleptiques a longue duree d'action. Etude pilote du pimozide (R 6238).— «Acta neurol. belg.», 1968b, v. 68, p. 137—153. Aut.: J. Bobon, J. Collard, A. Pinchard e. a.
- The neuropharmacology of trifluoperazine: a potent psychotherapeutic agent.— «Arch. int. Pharmacodyn», 1959, v. 122, p. 129—143. Aut.: D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, L. Cook e. a.
- Nielsen J. M., Neuhold K. The comparative pharmacology and toxicology of the transomer of 2-Chloro-9-(3-dimethylaminopropylidene) — thioxanthene, HCl (Chlorpothixene) and chlorpromazine.— «Acta pharmacol. (Kbn.)», 1959, v. 15, p. 335—355.
- Nielsen I. M., Pedersen V., Numark M. The comparative pharmacology of flupenthixol and some reference neuroleptics.— «Acta pharmacol. (Kbh.)», 1973, v. 33, p. 353—362.
- Novikoff A. Enzyme localization and ultrastructure of neurons.— In: The neuron. Ed. H. Hyden. Amsterdam, 1967, p. 255—318.
- Nybäck H., Sedvall G. Effect of CPZ on accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-C<sup>14</sup> in brain.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1968, v. 162, p. 294—301.
- Nybäck H., Sedvall G. Effect of chlorpromazine and some of its metabolites on synthesis and turnover of catecholamines formed from <sup>14</sup>C-tyrosine in mouse brain.— «Psychopharmacologia (Berl.)», 1972, Bd 26, S. 155—160.
- O'Keeffe R., Sharman D. F., Vogt M. Effect of drugs used in psychoses on cerebral dopamine metabolism.— «Brit. J. Pharmacol.», 1970, v. 38, p. 287—304.
- Pallegroix M., Chavanne J. Contribution a l'emploi du sulpiride dans un service de psychiatrie infantile.— «Rev. Neuropsychiat. infant.», 1973, v. 21, p. 379—383.
- Patterns of psychotropic drug use for schizophrenia.— «Dis. nerv. Syst.», 1973, v. 34, p. 294—305. Aut.: E. Laska, E. Varga, J. Wardenling e. a.
- Petersen P. V., Nielsen M. I. Thioxanthene derivatives.— In: Psychopharmacological agents. v. I. New York, 1964, p. 301—324.
- Petracek F. J. Chemistry of psychopharmacological agents.— In: Principles of Psychopharmacology. Ed. W. G. Clark. New York, 1970, p. 159—176.
- Pfeiffer C. C. Optical isomerism and pharmacological action a generalization.— «Science», 1956, v. 124, p. 29—31.
- The pharmacology of fluspirilene (R 6218), a potent, long-acting and injectable neuroleptic drug.— «Arzneimittel. Forsch.», 1970, Bd 20,

S. 1689—1698. A  
Schellekens, F.  
Phillis J. W. Th  
rons.— «Int. Re  
Pimozid ein neues  
kung.— «Arznei  
L. Arfwidsson, G  
Pletscher A., Shore  
le mechanism o  
p. 374—375.  
Portig P. J., Vogt M  
ces with possibl  
«J. Physiol. (Lon  
Prolonged neurolept  
«Acta pharmacol  
mark. K. F. Franc  
Proprietary in the  
ren.— «Activ. ner  
M. Zapletalek, L.  
Proprietary pharmaco  
hylamine-3-propyl  
mentale d'un non  
et dans l(hiberna  
1953, v. 92, p. 30  
rot, M. Kolsky, P.  
Protiva M. News in  
1969.— «Activ. ne  
Protiva M. Review o  
pic agents in Czec  
v. 15, p. 186—192.  
Protiva M., Rajsner M  
pe hypotensive wi  
S. 703—716.  
Quinn G. P., Shore P.  
gical studies of RC  
lizing agent with  
Ther.», 1959, v. 127,  
Randrup A., Munkvad  
stereotyped behavio  
Suppl. 4, p. 62—71.  
Roberts E., Frankel S.  
1950, v. 9, p. 219—22  
Roberts E., Kuriyama  
tion at the cellular  
psychopharmacol.  
Roberts E., Wein J., Si  
vitamin B<sub>6</sub> and neur  
«Vitamin u. Hormon  
derivatives in inhibit  
macol. exper. Ther.»,  
Sazena P. N., Johri M.  
azine derivative  
Pharmacol.»



- S. 1689—1698. Aut.: P. A. J. Janssen, J. E. Niemegeers, K. H. L. Schellekens, F. M. Lenaerts.
- Phillis J. W. The pharmacology of thalamic and geniculate neurons.— «Int. Rev. Neurobiol.», 1971, v. 14, p. 1—48.
- Pimozid ein neues Langzeit-Neurolepticum ohne sedierende Wirkung.— «Arzneimittel-Forsch.», 1971, Bd 21, S. 395—399. Aut.: L. Arfwidsson, G. D'Elia, A. Isaksson e. a.
- Pletscher A., Shore P. A., Brodie B. B. Serotonine release as a possible mechanism of reserpine action.— «Science», 1955, v. 1122, p. 374—375.
- Portig P. J., Vogt M. Release into the cerebral ventricles of substances with possible transmitter function in the caudate nucleus.— «J. Physiol. (Lond.)», 1969, v. 204, p. 687—715.
- Prolonged neuroleptic effect of flupenthixol decanoate in oil.— «Acta pharmacol. (Kbh.)», 1973, v. 33, p. 363—376. Aut.: M. Ny-mark, K. F. Franck, V. Pedersen e. a.
- Propericiazine in the treatment of behavioural disturbances in children.— «Activ. nerv. sup. (Praha)», 1970, v. 12, p. 244—245. Aut.: M. Zapletalek, L. Capakova, H. Vaurdova e. a.
- Proprietes pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(dimethylamine-3-propyl)-10-phenothiazine (4560 R. P.); etude experimentale d'un nouveau corps utilise dans l'anesthesie potentialisee et dans l(hibernation artificielle).— «Arch. int. Pharmacodyn», 1953, v. 92, p. 305—361. Aut.: S. Courvoisier, J. Fournel, R. Ducrot, M. Kolsky, P. Koetschet.
- Protiva M. News in chemistry of psychotropic drugs in the year 1969.— «Activ. nerv. sup. (Paris)», 1970, v. 12, p. 193—214.
- Protiva M. Review of the original chemical research into psychotropic agents in Czechoslovakia.— «Activ. nerv. sup. (Praha)», 1973a, v. 15, p. 186—192.
- Protiva M., Rajsner M., Jilek J. O. Syntetische Versuche in der Gruppe hypotensive wirksamer Alkaloide.— «Mh. Chem.», 1960, Bd. 91, S. 703—716.
- Quinn G. P., Shore P. A., Brodie B. B. Biochemical and pharmacological studies of RO I—9569 (tetrabenazine), a non-indole tranquilizing agent with reserpine-like effects.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1959, v. 127, p. 103.
- Randrup A., Munkvad I. Brain dopamine and amphetamine-induced stereotyped behavior.— «Acta pharmacol. (Kbh.)», 1967, v. 25, Suppl. 4, p. 62—71.
- Roberts E., Frankel S.  $\gamma$ -Aminobutyric acid in brain.— «Fed. Proc.», 1950, v. 9, p. 219—223.
- Roberts E., Kuriyama K., Haber B. Biochemistry of synaptic inhibition at the cellular level: the GABA system.— «Advanc biochem. psychopharmacol.», 1970, v. 2, p. 139—161.
- Roberts E., Wein J., Simonsen D. G.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA), vitamin B<sub>6</sub> and neuronal function—A speculative synthesis.— «Vitamine u. Hormone», 1964, Bd 22, S. 503—559.
- Rosenkilde H., Govier W. M. A comparison of some phenothiazine derivatives in inhibiting apomorphine-induced emesis.— «J. Pharmacol. exper. Ther.», 1957, v. 120, p. 375—378.
- Saxena P. N., Johri M. B. L. Antagonistic activity of some phenothiazine derivatives against neurohumoral transmitters.— «Jap. J. Pharmacol.», 1973, v. 23, p. 363—371.



- Schlittler E., Plummer A. J.* Tranquillizing drugs from rauwolfia.— In: Psychopharmacological agents. V. I. New York, 1964, p. 9—34.
- Seeman P. M., Bialy H. S.* The surface activity of tranquilizers.— «Biochem. Pharmacol.», 1963, v. 12, p. 1181—1191.
- Sharman D. F.* Changes in the metabolism of 3,4-dihydroxyphenylethylamine (dopamine) in the striatum of the mouse induced by drugs.— «Brit. J. Pharmacol.», 1966, v. 28, p. 153—163.
- Slabok M., Debiase P. L., Govier W. M.* Perphenazine (trilafon) a new potent tranquilizer and antiemetic. I. Behavior profile acute toxicity, and behavioral mode of action.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1959, v. 118, p. 358—374.
- Smith C. B.* Enhancement by reserpine and  $\alpha$ -methyldopa of the effects of d-amphetamine upon the locomotor activity of mice.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1963, v. 142, p. 343—350.
- Smith W. G.* Pharmacological screening Tests.— In: Progress in medicinal chemistry. V. 1. Washington, 1961, p. 1—33.
- Smith R. D., Cooper B. R., Bresse G. R.* Growth and behavioral changes in developing rats treated intracisternally with 6-hydroxydopamine: evidence for involvement of brain dopamine.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1973, v. 185, p. 609—619.
- Snyder S. H.* Catecholamines, brain function and how psychotropic drugs act.— In: Principles of psychopharmacology. Ed. Clark W. G. New York, 1970, p. 115—125.
- Snyder S. H., Coyle J. T.* Regional differences in ( $H^3$ )-norepinephrine and ( $H^3$ ) dopamine uptake into rat brain homogenates.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1969, v. 165, p. 78—86.
- Some neuropharmacological properties of thioridazine hydrochloride (mellaril).— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1959, v. 126, p. 312—317. Aut.: E. A. Swinyard, H. H. Wolf, G. B. Fink e. a.*
- Some structure—activity relationships in the phenothiazines.— «Arzneimittel-Forsch.», 1963, Bd 13, S. 318—320. Aut.: M. Gordon, L. Cook, D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi.*
- Spirtes M. A., Guth P. S.* The phenothiazine tranquillizers: biochemical and biophysical actions.— «Int. Rev. Neurobiol.», 1964, v. 7, p. 231—278.
- Sugerman A. A., Hermann J.* Molindone, an indole derivative with antipsychotic activity.— «J. clin. Pharmacol.», 1967, v. 8, p. 261—265.
- Symptomatic relief with flupentixol (fluaxol) of the anxious-algetic depressive syndrome complex in neurotic states.— «Acta psychiat. scand.», 1973, v. 49, p. 15—27. Aut.: V. Predescu, T. Ciurezu, G. Timofte, I. Roman.*
- Syndromes neurologiques experimentaux et therapeutique psychiatrique.— 1. Effects neurologiques d'un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 RP.— «Presse med.», 1955a, v. 67, p. 123—126. Aut.: J. Delay, P. Deniker, R. Ropert e. a.*
- Taescher M., Cerletti A.* Zur Pharmakologie von Thioridazin, Mellaril.— «Schweiz. med. Wchr.», 1958, Bd 88, S. 1216—1220.
- Tedeschi D. H., Tedeschi R. E., Fellows E. J.* Central serotonin antagonist activity of a number of phenothiazines.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1961, v. 132, p. 172—179.
- The total synthesis of reserpine.— «J. Amer. chem. Soc.», 1956, v. 78, p. 2023—2025. Aut.: R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel e. a.*
- Turner R. A.* Screening methods in pharmacology. New York, 1965.

Un traitement  
«Acta neu  
D. Bobon  
Une etude pi  
razinee.—  
A. Villeneu  
Valzelli L., B  
2-methoxy-  
vous system  
1972, Bd 26  
Van Gelder N  
in rabbit an  
p. 239—244.  
Van Praag H.  
arch.— «Psy  
161.  
Vinar O. Cze  
«Activ. nerv  
Vogt M. Concer  
nervous syst  
ration of dru  
Vogt M. Functi  
system.— «B  
Votava Z., Liko  
po stimulaci  
306.  
(Wayly D. W.)  
свойства и к  
патол. психи  
Weber E. Ein Ra  
ähnlichkeit n  
Bd 84, S. 968—  
Weil-Mabherbe  
Principles of  
1970, p. 127—  
Whittaker V. P  
turwissenscha  
Wilhelm M. The c  
dipity or syste  
P. Kielholz. Ba  
Wilhelm M., Kuh  
klassifizierung  
der Dibenzo-  
chopharmakol.  
Wilson W. S. The  
ne, ipronidzid,  
hydroxyzine on  
phocreatin in r  
p. 448—457.  
Winter C. A. The  
the sedative ac  
1948, v. 94, p. 7—  
Wood J. D., Watson  
acid and oxygen  
633.



- Un traitement d'urgence de l'agitation: le droperidol* (R 4749).—  
«Acta neurol. belg.», 1968a, v. 68, p. 103—115. Aut.: J. Bobon,  
D. Bobon, M. Breulet, M. Colinet.
- Une etude pilote du l'oxaflumazine, une nouvelle phenothiazine pipe-  
razinee.*—«Int. J. clin. Pharmacol.», 1972, v. 6, p. 246—255. Aut.:  
A. Villeneuve, K. Dogan, R. Lachance, A. Drolet.
- Valzelli L., Bernasconi S.* Effects of N-(ethyl-2 pyrrolidinyl-methyl)-  
2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamide (sulpirid) on the central ner-  
vous system in rats and mice.—«Psychopharmacologia (Berl.)»,  
1972, Bd 26, S. 255—261.
- Van Gelder N. M.* A comparison of  $\gamma$ -aminobutyric acid metabolism  
in rabbit and mouse nervous tissue.—«J. Neurochem.», 1965, v. 12,  
p. 239—244.
- Van Praag H. M.* Psychotropic drugs as catalysts of scientific rese-  
arch.—«Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)», 1973, v. 76, p. 519—  
161.
- Vinar O.* Czechoslovak psychotropic drugs: their clinical use.—  
«Activ. nerv. sup. (Praha)», 1973, v. 15, p. 180—185.
- Vogt M.* Concentration of sympathin in different parts of the central  
nervous system under normal conditions and after the administ-  
ration of drugs.—«J. Physiol. (Lond.)», 1954, v. 123, p. 451—481.
- Vogt M.* Functional aspects of catecholamines in central nervous  
system.—«Brit. med. Bull.», 1972, v. 29, p. 168—172.
- Votava Z., Likovsky Z.* Vliv oxyprothepinu in EEG a chovani kraliku  
po stimulaci amfetaminem.—«Čs. Fysiol.», 1972, v. 21, p. 305—  
306.
- (Wayly D. W.) Уайли Д. У.* Фармакологические, биохимические  
свойства и клиническое действие оксипертина. — «Журн. невро-  
патол. психиатр.», 1969, вып. 4, с. 589—594.
- Weber E.* Ein Rauwolfia alkaloid in der Psychiatrie: seine Wirkungs-  
ähnlichkeit mit chlorpromazine. — «Schweiz. med. Wschr.», 1954,  
Bd 84, S. 968—970.
- Weil-Mabherbe H.* The biochemistry of affective disorders.— In:  
Principles of psychopharmacology. Ed. Clark W. G. New York,  
1970, p. 127—134.
- Whittaker V. P.* The biochemistry of synaptic transmission. — «Na-  
turwissenschaften», 1973, Bd. 60, S. 281—288.
- Wilhelm M.* The chemistry of polycyclic psycho-active drugs — seren-  
dipity or systematic investigation? — In: Depressive illness. Ed.  
P. Kielholz. Basel, 1972, p. 129—137.
- Wilhelm M., Kuhn R.* Versuch einer stereochemisch-structurellen  
klassifizierung der Trizyklus — Psychopharmaka mit Einschluss  
der Dibenzo — bicyclooctadiene.—«Pharmacopsychiat. neuro-psy-  
chopharmakol.», 1970, Bd 3, S. 317—323.
- Wilson W. S.* The effects of phenobarbitone, leptazol, dexamphetami-  
ne, ipronidzid, imipramine, LSD, chlorpromazine, reserpine and  
hydroxyzine on the in vivo levels of adenine nucleotides and phos-  
phocreatin in rat brain.—«Brit. J. Pharmacol.», 1969, v. 36,  
p. 448—457.
- Winter C. A.* The potentiating effect of antihistaminic drugs upon  
the sedative action of barbiturates.—«J. Pharmacol. exp. Ther.»,  
1948, v. 94, p. 7—11.
- Wood J. D., Watson W. J., Clydesdale F. M.* Gamma — aminobutyric  
acid and oxygen poisoning.—«J. Neurochem.», 1963, v. 10, p. 625—  
633.



- Woodson R. E., Youngken H. W., Schlittler E. Rauwolfia: botany, pharmacognosy, chemistry and pharmacology. Boston, 1957.
- Woolfe G., Macdonald A. D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol).—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1944, v. 80, p. 300—307.
- Yagi K., Nagatsu T., Ozawa T. Inhibitory action of chlorpromazine on the oxidation of D-Amino-Acid in the diencephalon part of the brain.—«Nature. (Lond.)», 1956, v. 177, p. 891—892.
- Yagi K., Ozawa T., Nagatsu T. Complex formation of chlorpromazine with flavins.—«Nature (Lond.)», 1959, v. 184, p. 982—983.
- Yale H. Z., Sowinski F. 4-{3-[10-(2-Trifluoromethyl)-phenothiazinyl]-propyl}-piperazine-ethanol and related compounds.—«J. Amer. chem. Soc.», 1960, v. 82, p. 2039—2042.
- Yale H., Sowinski F., Bernstein J. 10-(3-Dimethylaminopropyl)-2-(trifluoromethyl)-phenothiazine hydrochloride (Vesprin) and related compounds. I.—«J. Amer. chem. Soc.», 1957, v. 79, p. 4375—4389.
- Zielinski M., Janiec W., Herman Z. S. Central action of 11-(3-dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenzo (b, e) oxepine hydrochloride (doxepine).—«Pol. J. Pharmacol. Pharm.», 1973, v. 25, p. 17—22.
- Zografi G., Auslender D. E. Surface activity of chlorpromazine and chlorpromazine sulfoxide in the presence of insoluble monomolecular films.—«J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 1313—1318.
- Zur pharmakologie acylierten phenothiazin derivate.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1958, v. 115, p. 1—31. Aut.: W. Wirth, R. Goesswald, U. Hoerlein e. a.

PHARMACOLOGICAL  
«Meditsina», 19

The monographs of pharmacology and tropic preparations — substances — v. day medicine including classification of action. Problems of new psychopharmacology. Predictions of clinical results of the application of a new Special section triptazin and The book is a field of medicine and anesthesiology.



PHARMACOLOGY OF NEUROLEPTICS *Raevsky K. S. M.*,  
«Meditsina», 1976, 272 pp., ill.

The monograph is devoted to one of the most important branches of pharmacology — the development of new psychotropic preparations. Neuroleptics — a new class of medicinal substances — which have become widely used in the present — day medicine are dealt with in detail. Data on neuroleptics, including classification, chemical structure, properties, mechanism of action, application in medicinal practice are presented. Problems associated with the methods of evaluation of new psychopharmacological preparations in experiment, predictions of clinical efficiency of these preparations on the basis of the results of experiments on animals are discussed. Results of the author's own investigations which have led to creation of a new original neuroleptic — azubutyron are set forth. Special section is devoted to the application of azubutiron, triptazin and other neuroleptics in clinical treatment.

The book is intended for pharmacologists, specialists in the field of medicinal chemistry, physiologists, psychiatrists and anesthesiologists.



## Оглавление

Введение . . . . .	3
Глава 1. Общая характеристика класса нейролептиков . . . . .	8
История появления нейролептиков . . . . .	8
Классификация нейролептиков . . . . .	16
Общие закономерности химического строения . . . . .	20
Глава 2. Основные группы нейролептиков. Структура, фармакологические свойства . . . . .	32
Фенотиазины . . . . .	32
Тиоксантены . . . . .	51
Трициклические нейролептики разного строения . . . . .	55
Производные сульфамойлбензамида . . . . .	61
Производные индола . . . . .	62
Резерпин и его синтетические заменители . . . . .	65
Бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины . . . . .	69
Глава 3. Методы нейрофармакологического скрининга . . . . .	81
Методика первого этапа скрининга (первичного отбора) . . . . .	83
Методика второго этапа скрининга . . . . .	99
Методика третьего этапа исследований . . . . .	106
Глава 4. Поиски нейротропных веществ среди соединений, структурно близких к $\gamma$ -аминомасляной кислоте . . . . .	109
Некоторые данные по биохимии и фармакологии $\gamma$ -аминомасляной кислоты . . . . .	109
Нейротропная активность в ряду некоторых диазабициклических производных бутирофенона . . . . .	133
Глава 5. Фармакология азабутирона . . . . .	143
Фармакологические аспекты нейролептанальгезии . . . . .	143
Нейрофармакология азабутирона . . . . .	147
Влияние азабутирона на эффект наркотиков и анальгетиков . . . . .	155
Распределение и фармакокинетика азабутирона . . . . .	163
Особенности клинического применения азабутирона . . . . .	163
Глава 6. Фармакология нейролептиков пиперазиновой группы производных фенотиазина . . . . .	170
Зависимость между химическим строением и нейротропной активностью . . . . .	170
Фармакологические свойства трифтазина . . . . .	178
Глава 7. Нейротропная активность диазабициклических производных фенотиазина . . . . .	188
Связь между химическим строением и нейротропной активностью . . . . .	188
10-Диазабициклоацилпроизводные фенотиазина . . . . .	194



10-Диазациклоалкилпроизводные фенотиазина . . . . .	197
Фармакология триазина . . . . .	202
Глава 8. О механизме действия нейролептиков . . . . .	207
Биохимические исследования . . . . .	209
Морфогистохимические данные . . . . .	215
Нейролептики и центральные нейромедиаторные системы . . . . .	226
Литература . . . . .	246



*Раевский Кирилл Сергеевич*  
Фармакология нейролептиков

Редактор *Е. А. Гоголина*  
Художественный редактор *Л. С. Бирюкова*  
Переплет художника *В. Германа*  
Техн. редактор *З. А. Романова*  
Корректор *Г. В. Ульянова*

Сдано в набор 23/II 1976 г. Подписано к печати  
12/VIII 1976 г. Формат бумаги 84×108/32. 8,50 печ. л.  
(условных 14,28 л.) 15,00 уч.-изд. л. Бум. кн.-жури.  
Тираж 6000 экз. Т08999. МН-79. Цена 1 р. 37 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский  
пер., 6/8.

Заказ 235. Московская типография № 11 Союзполи-  
графпрома при Государственном комитете Совета Ми-  
нистров СССР по делам издательств, полиграфии и  
книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.



чати  
ч. л.  
журн.  
л.

тский

вполи-  
а Ми-  
фии и  
кая, 1.



1p. 37 r.

Megunana 1976



ФОРМАЛЬНОГО НЕПРОТЯЖНОГО